Über die Darstellung von Chelidonium-Alkaloiden aus Chelidonium majus und Sanguinaria canadensis.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

im November 1937

von

Adolf Gempp

aus

Steinen i. W./Baden.

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Schlemmer

Tag der mündlichen Prüfung: 22. XII. 37

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548304_0170

Die vorliegenden Untersuchungen wurden auf Anregung von Herrn Professor Dr. F. Schlemmer im Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre (Pharmakognostisches Institut) der Universität München ausgeführt.

Herrn Professor Dr. F. Schlemmer möchte ich auch an dieser Stelle für das meiner Arbeit stets entgegengebrachte Interesse und für die Förderung meiner Arbeit durch wertvolle Ratschläge meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Inhaltsangabe.

Seite:

A. Einleitung: Die Pharmakognosie im Dienste neuzeitlicher Pflanzenforschung und Zweck der vorliegenden Arbeit 1

B. Versuchsergebnisse.

I. Aufarbeitung von Radix Chelidonii zur Darstellung von Alkaloiden. Darstellung von Chelidonin 6

II. Aufarbeitung von Sanguinaria canadensis zur Darstellung von Alkaloiden.

1. Botanisch-pharmakognostische Beschreibung der Blutwurzel . 13
2. Übersicht über die bisher bekannten Inhaltsstoffe von Sanguinaria canadensis 14
3. Aufarbeitung von Radix Sanguinariae. Saure Extraktion 20
   a) Versuch zur Gewinnung von α- und β-Allokryptopin . . 22
   b) Untersuchung eines blau gefärbten Ausscheidungsproduktes . 24
   c) Aufarbeitung der Chloroformausschüttelung auf Sanguinarin, Chelerythrin, Protopin und α- und β-Allokryptopin . . 26
      α) Darstellung von α- und β-Allokryptopin 27
      β) Darstellung und Trennung von Protopin, Sanguinarin und Chelerythrin 28
      γ) Trennung von Sanguinarin und Chelerythrin . . . 33
4. Aufarbeitung von Radix Sanguinariae. Alkalische Extraktion 47
   a) Darstellung und Trennung von Protopin und α- und β-Allokryptopin 48
   b) Darstellung und Trennung der restlichen Sanguinariaalkaloide 49
   c) Darstellung von Sanguinarin und Chelerythrin 50
   d) Darstellung von Oxysanguinarin 55

C. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse und Beschreibung einer zweckmäßigen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sanguinaria-Alkaloide 60

Der Pharmakognosie als der Lehre von den arzneilich verwendeten Drogen fällt u. a. die Aufgabe zu, Stoffe des Pflanzen- und des Tierreiches daraufhin zu untersuchen, ob aus ihnen arzneilich verwertbare Präparate und Zubereitungen geschaffen werden können. Insbesondere das Pflanzenreich bietet für solche Untersuchungen ein fast unerschöpfliches Versuchsmaterial und die therapeutischen Bestrebungen der Jetztzeit, anstelle der jahrzehntelang fast ausschließlich benutzten chemischen Präparate wieder pflanzliche Heilstoffe zu verwenden, begünstigt die der Pharmakognosie gezogene Forschungsrichtung.

Tausende von Pflanzen wurden schon irgendwie einmal auf ihre arzneiliche Geeignetheit geprüft, viele davon standen jahrhundertelang in therapeutischer Verwendung, gerieten dann plötzlich in Vergessenheit und tauchten in späteren Zeiten wieder auf. Von vielen solcher Arzneipflanzen kennt man die Inhaltsstoffe, die auf Grund experimentell erbrachter Beweise oder zum Teil auch nur auf Grund von Vermutungen als die Träger der arzneilichen Wirkung in Frage kommen. Eine viel größere Anzahl von Pflanzen jedoch, die auch heute noch erfolgreich in der Pharmazie Verwendung finden, sind unerforscht und wir wissen nicht einmal, auf welche Gruppe von Inhaltsstoffen die durch Jahrhunderte bewährte Heilwirkung zurückzuführen ist.

Bei dem vielseitigen Interesse, das man heute allenthalben der Phytotherapie entgegenbringt, bei der weiteren Bedeutung, die der Versorgung des Arzneimittelmarktes mit deutschen Heilpflanzen in wirtschaftlicher Beziehung zukommt, ist es verständlich, daß an vielen Stellen heute Arzneipflanzen, die auf Grund der Überlieferung durch die alten Kräuterbücher früher eine besonders große Rolle im Arzneischatz spielten, eine wissenschaftliche Bearbeitung bezüglich der darin enthaltenen Inhaltsstoffe erfahren.

Zu den Pflanzen, die jahrhundertelang eine sehr erfolgreiche arzneiliche Verwendung gefunden hatten, dann jedoch fast ganz in Vergessenheit geraten waren, gehört das Schöllkraut. Bereits Dioscurides hatte diese Pflanze in der Materia medica beschrieben.

Alle alten Kräuterbücher, die uns das Mittelalter überliefert hat, führen das Schöllkraut unter den bewährtesten Arzneimitteln auf. Für eine Reihe von Leiden und Krankheiten schien es geeignet. Besonders waren es Gallen- und Blasenleiden, bei denen die Pflanze nach Angaben der alten Autoren erfolgreiche Anwendung finden konnte. Mit Beginn des 19. Jahrhunderts wurde das Schöllkraut als Heilpflanze immer mehr verdrängt, nur die Homöopathie hat bis auf den heutigen Tag die Pflanze in arzneilicher Verwendung.

Ungeachtet dessen wurde mit dem Aufkommen der Pflanzenforschung auch das Schöllkraut anfangs des 19. Jahrhunderts in zahlreichen Untersuchungen bearbeitet, um aus ihm reine Inhaltsstoffe zu gewinnen. So entdeckte Godefroi[1]) das Chelidonin im Jahre 1824 und Probst[2]) und Polex[3]) das Chelerythrin im Jahre 1839. Um das Jahr 1890 wurde das Schöllkraut von E. Schmidt[4]) und seinen Mitarbeitern einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Eine Reihe von Forschern schlossen sich im Laufe der Jahre diesen Untersuchungen an. Vor allem waren es Gadamer[5]) und seine Schüler, die sich sehr eingehend mit den Alkaloiden von Chelidonium majus beschäftigten.

Die Konstitutionsaufklärung der Chelidoniumalkaloide wurde durch die Arbeiten von Gadamer sowie Späth und Kuffner[6]) und v. Bruchhausen und Bersch[7]) einwandfrei durchgeführt und zu erfolgreichem Abschluß gebracht.

Die von E. Schmidt und Mitarbeitern isolierten Alkaloide wurden durch Meyer[8]) und R. v. Engel[9]) einer pharmakologischen

---

1) Journ. d. Pharm. *10*, 635 (1824).
2) Ann. d. Pharm. *29*, 113 (1839).
3) Arch. d. Pharm. *16*, 77 (1838).
4) E. Schmidt u. A. Henschke, Arch. d. Pharm. *226*, 622 (1888). —
E. Schmidt u. F. Selle, ebenda 228, 441 (1890). —
E. Schmidt, G. König u. Tietz, ebenda *231*, 136 (1893). —
E. Schmidt u. G. König, ebenda *231*, 174 (1893). —
E. Schmidt, ebenda *239*, 595 (1901). —
E. Schmidt u. M. Wintgen, ebenda *239*, 438 (1901).
5) Arch. d. Pharm. *262*, 418, 490 (1924), *258*, 160 (1920).
6) B. *64*, 370 (1931).
7) B. *63*, 252 (1930).
8) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. *1890*, 419.
9) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. *1892*, 337.

Prüfung unterzogen, deren hauptsächlichstes Ergebnis von E. Schmidt[10]) veröffentlicht wurde.

Folgende Alkaloide wurden bis jetzt aus Chelidonium majus isosiert und identifiziert: Chelidonin (Stylophorin), Homochelidonin, Oxychelidonin, Methoxychelidonin, Sanguinarin (Pseudochelerythrin), Chelerythrin, Protopin, α- und β-Allokryptopin, sowie Sparteín[11]) und Berberin[12]).

Die angeführten Untersuchungen hatten wohl die Kenntnis über Alkaloide im allgemeinen und die vom Schöllkraut im besonderen bereichert, für die Therapie erzielten sie bis heute fast keine Auswirkung.

Die in früherer Zeit so hoch gerühmten Erfolge bei Verwendung des Schöllkrautes gegen eine Reihe von Krankheiten berechtigen jedoch zur Annahme, daß das Schöllkraut auch heute wieder einen Platz im Arzneischatze verdiene und die mit der vorliegenden Arbeit eingeleiteten Untersuchungen haben das Ziel, zu prüfen, ob die Voraussetzungen für die Wiedereinführung des Schöllkrautes in die Therapie gegeben sind. Diese liegen jedoch nur dann vor, wenn einwandfreie Feststellungen über den Wirkungswert der Pflanze getroffen werden können, wenn bekannt ist, welche Gruppen von Inhaltsstoffen für diese Wirkung verantwortlich sind und in welcher Weise diese am zweckmäßigsten bei der Herstellung von Arzneimitteln Berücksichtigung finden. Diese Kenntnisse sind auch für die Kultur, für die Ernte, für die Aufarbeitung jeder Droge notwendig, da sonst unmöglich Präparate gleichmäßiger Beschaffenheit, gleichgültig ob in Form galenischer oder in Form anderer Zubereitungen dargestellt werden können. Auch die Frage bedarf in jedem Einzelfalle einer besonderen Feststellung, ob die Frischdroge oder die getrocknete einen größeren arzneilichen Wert besitzt, und ob die Zubereitungsform, wie sie die Homöopathie vorschreibt der Zubereitungsform, wie sie in der offiziellen Pharmazie gebraucht wird, überlegen ist. Schließlich ist ein wichtiges Gebiet bei der Bearbeitung einer Heilpflanze die Möglichkeit einer quantitativen Prüfung der wirksamen Bestandteile für die Ernte, bei der Aufarbei-

10) Arch. d. Pharm. *231*, 142 (1893).
11) B. *64*, 1127 (1931).
12) Deutsche Apothekerztg. *1924*, 101.

tung, bei der Lagerung der Droge und der daraus hergestellten Präparate, sodaß die Ausarbeitung einer verläßlichen Gehaltsbestimmung notwendig erscheint.

Diese verschiedenen Aufgaben sind in einer einzelnen Dissertation nicht zu bearbeiten, weshalb die Untersuchung des Schöllkrautes im Rahmen einer größeren Gemeinschaftsarbeit, an der das Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre an der Universität München, die Pharmazeutische Abteilung des Chemischen Institutes der Universität Heidelberg und die pflanzenchemische Forschungsabteilung der Firma Knoll A.G., Ludwigshafen a. Rh. beteiligt sind, in Angriff genommen wurde.

Innerhalb dieser Gemeinschaftsarbeit beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Herstellung der in Chelidonium majus vorkommenden Alkaloide, die auf Grund unserer bisherigen Anschauungen am ehesten als die Träger der therapeutischen Wirkung vermutet werden können.

Die Herstellung dieser Alkaloide ist in der Literatur zum größten Teil schon beschrieben, jedoch standen Proben dieser seinerzeit hergestellten Stoffe für die vorliegende Arbeit nicht mehr zur Verfügung, sodaß die Neuherstellung möglichst mit günstigeren Ausbeuten zu allererst in die Wege geleitet werden mußte. Berücksichtigung finden mußte ferner auch der Umstand, daß bei der Darstellung der in größerer Menge vorkommenden Alkaloide die Isolierung der sogen. Nebenalkaloide nicht aus der Droge selbst erfolgt war, sondern daß die in geringer Menge vorkommenden Alkaloide aus großen Mengen Rückständen, die bei der fabrikatorischen Herstellung von Chelidonin angefallen waren, gewonnen wurden. Da jedoch bei der vorliegenden Arbeit keine fabrikationsmäßig gewonnenen Rückstände der Nebenalkaloide des Chelidonins zur Gewinnung derselben zur Verfügung standen, erwies es sich als zweckmäßig, zur präparativen Darstellung von Sanguinarin und Chelerythrin, Protopin sowie α- und β-Allokryptopin die Sanguinariawurzel heranzuziehen. Die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin sind die Hauptalkaloide der kanadischen Blutwurzel und kommen zu einem für Alkaloide hohen Prozentsatz in dieser Pflanze vor. Außerdem sind darin auch die Alkaloide Protopin sowie α- und β-Allokryptopin enthalten. Die Sanguinariawurzel bot also bei der Auf-

arbeitung auf diese Alkaloide eine Reihe von Vorteilen gegenüber Radix Chelidonii, die nicht nur darin bestanden, daß Sanguinarin und Chelerythrin aus dieser Droge in reichlichen Mengen gewonnen werden können, sondern es war auch gleichzeitig die Möglichkeit gegeben, die Trennung der 5 bekannten Sanguinaria-Alkaloide eingehend zu studieren. Damit war eine Vorarbeit geleistet für die eventuell zu lösende Aufgabe, die 11 Alkaloide, die vom Schöllkraut bekannt sind, ebenfalls einer Trennung zu unterziehen. Diese Umstellung der Arbeit auf die Sanguinariawurzel zur Herstellung einiger Chelidoniumalkaloide, die sich im Laufe der Untersuchung als notwendig erwies, erklärt die Tatsache, daß der Hauptteil der vorliegenden Arbeit sich mit der kanadischen Blutwurzel beschäftigt.

Zunächst werden die Versuche zur Darstellung der Alkaloide aus dem Schöllkraut beschrieben, wobei auf eine nähere botanisch-pharmakognostische Beschreibung dieser Pflanze verzichtet werden kann, da diese in der Dissertation K r e l l erfolgt, die ebenfalls die Bearbeitung des Schöllkrautes zum Ziele hat.

Anschließend werden die Untersuchungen über die Alkaloide der Sanguinariawurzel mitgeteilt.

Aufarbeitung von Radix Chelidonii zur Darstellung von Alkaloiden.

Darstellung von Chelidonin.

Als Ausgangsmaterial dienten 24,5 kg aus dem Drogengroßhandel bezogene Radix Chelidonii. Nach Zerkleinerung der Droge zu einem groben Pulver wurde dieses in große Glasperkolatoren gebracht und mit einer Mischung aus 150 Liter Alkohol 96%ig und 15 Liter Eisessig nach Vorschrift des Deutschen Arzneibuches perkoliert*).

Die ersten Anteile des Perkolats waren schwarzbraun gefärbt und hinterließen beim Verdampfen der Extraktionsflüssigkeit eine schwarze, klebrige Masse, während die letzten Perkolationsanteile eine hellgelbe Farbe zeigten und beim Eintrocknen nur noch ganz geringe Rückstände hinterließen.

Die anfallenden Perkolate wurden vereinigt und 160 Liter des vereinigten Auszugs im Kreislaufverdampfer bei 35° und etwa 5 mm Vakuum vollständig eingedickt. Der klebrig-schwarze Rückstand wog 2,1 kg.

Da sich der Kreislaufverdampfer bei der Aufarbeitung des Schöllkrauts und der Sanguinariawurzel sehr gut geeignet hat und diese Apparatur später noch öfters erwähnt wird, soll an dieser Stelle eine kurze Beschreibung derselben gegeben werden.

Das Einengen größerer wärmeempfindlicher Flüssigkeitsmengen im Kreislaufverdampfer, auch Seifert-Apparat genannt, bietet eine Reihe beachtlicher Vorteile.

Durch ein Zirkulationssystem in Verbindung mit einem Vakuum wird erreicht, daß die einzudickende Flüssigkeit in ständiger Bewegung bleibt. Ein mit Dampf geheizter Kühler, durch den die zirkulierende Flüssigkeit geht, ermöglicht es, daß die Flüssigkeit nur während kurzer Zeit, d. h. so lange, als sie im Kühler ihren Weg

*) An dieser Stelle möchte ich der Firma Knoll-A. G., Ludwigshafen, meinen Dank aussprechen, da sie meine Arbeit durch Überlassung des Materials weitgehend unterstützte und mir auch die Möglichkeit gab, während längerer Zeit die Herstellung der Extrakte in den Fabriklaboratorien in größerem Maßstabe zu betreiben.

zurücklegt, stark erwärmt wird. Das gleichzeitig wirkende Vakuum zerstäubt die eben erwärmte Flüssigkeit und schafft somit eine große verdampfende Oberfläche, die das rasche Abdestillieren des Lösungsmittels sehr begünstigt. Das Lösungsmittel wird aufgefangen und kann entweder gereinigt oder zur weiteren Extraktion verwandt werden. Da die ganze Apparatur aus Glas besteht, können sowohl neutrale, wie auch saure und alkalische Lösungen eingedampft werden. Außerdem ist die Möglichkeit gegeben, mit dem Vakuum stets neue Flüssigkeitsmengen in den Apparat einzuziehen, ohne ihn entleeren zu müssen, wodurch ein weiterer Vorteil gegeben ist.

Abscheidung der Harze.

Bei der Aufarbeitung des im Kreislaufverdampfer zurückbleibenden Extraktes auf die Alkaloide traten eine Reihe von Schwierigkeiten auf, die vor allem durch die Anwesenheit großer Harzmengen bedingt waren. Es war deshalb zunächst erforderlich unter Berücksichtigung ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften die Harze möglichst quantitativ und schnell zur Abtrennung zu bringen.

Die Harze sind meist strukturlose, pflanzliche Ausscheidungsprodukte. Sie bestehen stets aus einem festen Bestandteil, dem eigentlichen Harz, und aus einem oder mehreren flüssigen oder flüchtigen Bestandteilen, ätherischen Ölen oder Estern. Die festen Bestandteile sind in den ätherischen Ölen gelöst und bilden im frischen Zustande Balsame. Treten die Harze, welche in Zellen oder in sogen. Harzgängen vorkommen, aus der Pflanze aus, so nehmen sie vielfach eine andere Struktur an, in dem Maße, in welchem das Lösungsmittel verdunstet oder durch den Sauerstoff der Luft eine Strukturänderung im molekularen Bau derselben eintritt. Ein Teil des Lösungsmittels bleibt stets zurück, so daß selbst die Harze mit fester Konsistenz als Lösungen angesehen werden können. Neben den echten Lösungen kommen bei den Harzen auch Lösungen vor, die kolloiden Charakter besitzen.

Da die Harze im Wasser unlöslich sind, kann man sie aus Extrakten dadurch entfernen, daß man diese unter stetem Umrühren in Wasser gießt. In der wäßrigen Lösung finden sich die Bitterstoffe, Alkaloidsalze und andere organische und anorganische, in Wasser lösliche Stoffe. Die Harze können auch in Form kolloider

wäßriger Lösungen vorkommen und sind daher, da sie alle typischen Reaktionen der kolloiden Stoffe zeigen, durch Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration oder durch Erwärmen in alkalischer Lösung (Peptisation) zur Koagulation und damit zur Ausscheidung zu bringen. Diese Vorgänge sind teilweise irreversibel.

Betrachtet man in der Literatur die Methoden der Harzentfernung, so findet man, daß es keine allgemeine Regel gibt, sondern, daß in jedem einzelnen Falle andere Methoden angewandt werden müssen, besonders auch deshalb, weil neben den Harzen oft eine Reihe anderer Begleitstoffe entfernt werden müssen. Von den zur Trennung der Harze möglichen Verfahren wurde zuerst das der Fällung mit Wasser angewandt.

Von dem zähen Wurzelextrakt der Chelidoniumdroge wurde ein Teil in eine große Porzellanschale gebracht und mit dest. Wasser versetzt. Nach Zusatz des Wassers wurde der Extrakt mit dem Pistill verrührt und geknetet, soweit dies bei der zähen Beschaffenheit des Extraktes möglich war. Es entstand eine braunrote, trübe Flüssigkeit, die filtriert, vollkommen klar und blutrot war. Das Wasser wurde öfters abgegossen und durch frisches ersetzt. In der wäßrigen Lösung wurde mit den bekannten Alkaloidfällungsmitteln geprüft. Es zeigte sich hierbei, daß es trotz Anwendung großer Wassermengen beinahe unmöglich war, die Alkaloidsalze quantitativ aus dem Harz zu lösen. Auch konnte die Feststellung gemacht werden, daß sich von den Harzen, bezw. deren Begleitstoffen beträchtliche Mengen in der wäßrigen Flüssigkeit lösten, was vielleicht durch den stark sauren Charakter des Extraktes bedingt war, der das zugesetzte Wasser in kürzester Zeit sauer reagieren ließ. Diese Methode konnte den an sie gestellten Anforderungen nicht genügen, da sie nicht quantitativ verlief, sehr langwierig war, große Mengen Wasser benötigte und außerdem einen Teil der Harze löste.

Um die bei der eben beschriebenen Aufarbeitung kolloidal gelösten Harze von den Alkaloiden zu trennen, wurde die klare essigsaure Lösung unter ständigem Umrühren mit verdünntem Ammoniak vorsichtig bis zur neutralen Reaktion abgestumpft, und dann wieder schwach angesäuert, um eventuell ausgefallene Alkaloide wieder in Lösung zu bringen. Die beim Abstumpfen der Lösung ausgefallenen Flocken der Harze, welche sich beim Ansäuern nicht

mehr lösten, wurden abfiltriert. Auf diese Weise wurde ein blankes blutrotes Filtrat erhalten, aus dem die Harze und ein Teil der anderen Begleitstoffe nahezu vollkommen ausgeschieden waren.

Bei der weiteren Aufarbeitung wurde die Harzabscheidung in folgender, noch verbesserter Form durchgeführt. Das Perkolat wurde im Vakuum nicht vollständig, sondern nur zu einem dünnflüssigen Extrakt eingedampft. Dann wurde die Gesamtmenge des dünnflüssigen Extraktes festgestellt und gleichzeitig diejenige Menge Alkali, die zur Neutralisation des Extraktes notwendig war. Die errechnete Menge Alkali wurde in soviel Wasser gelöst, als die Gesamtmenge des dünnflüssigen Extraktes ausmachte. Der Extrakt wurde weiter eingedampft und in dem Maße, wie der Alkohol abdestillierte, wurde die wäßrige Alkalilösung zugetropft. Es muß Sorge dafür getragen werden, daß zu dem Zeitpunkt, wo die gesamte Laugenmenge zugetropft ist, der Extrakt keine merklichen Mengen Alkohol enthält und schwach sauer bezw. neutral reagiert. Sollte etwas zu viel Alkali zugesetzt worden sein, muß schwach angesäuert werden.

Bei Anwendung dieser Methode ist es möglich, die Harze und sonstige Begleitstoffe beinahe quantitativ in einem Arbeitsgang zur Abscheidung zu bringen.

Zum Ansäuern wurde stets Essigsäure verwandt, da bekanntlich die Acetatsalze der Chelidoniumalkaloide leicht wasserlöslich sind, wogegen einige Chelidoniumalkaloide mit Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure in der Kälte schwer lösliche Salze bilden.

Fällung des Rohchelidonins und dessen Reinigung.

Nachdem die Harze aus der wäßrigen Lösung entfernt waren, wurde diese mit Ammoniak im Überschuß versetzt, wobei es zu einer sehr starken voluminösen, grau gefärbten Fällung kam.

Die Fällung wurde abgenutscht und gut abgesaugt. Dann wurde sie in kochendem Alkohol gelöst, filtriert und mit konz. Salzsäure versetzt, worauf schon in der Hitze eine starke kristalline Fällung eintrat, die sich beim Abkühlen noch weiter vermehrte. Nachdem die Lösung nahezu erkaltet war, wurden die gelblichen Kristalle des Rohchelidonins abgenutscht und — wie später beschrieben — auf reine Base weiterverarbeitet.

In dem blutroten Filtrat bildete sich über Nacht ein Niederschlag von roten, nadelförmigen Kristallen. Dieses von der Literatur her bekannte Gemisch von Sanguinarin- und Chelerythrinchloridkristallen wurde abgenutscht und getrocknet. Die Ausbeute war nur sehr wenig ergiebig und es zeigte sich schon hier, daß auf diese Weise die benötigte Menge dieser Alkaloide nicht herzustellen war, sodaß später der Versuch unternommen wurde, wie bereits erwähnt, diese Alkaloide aus der Sanguinariawurzel zu gewinnen, wo sie stark angereichert vorkommen.

Nach der Literatur fallen beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Alkaloide Chelidonin und Protopin mit konz. Salzsäure beide Alkaloide als Chloride aus.

Auf diese Tatsache wurde keine Rücksicht genommen, sondern es wurde lediglich versucht, einen Weg zu finden, die gelben Chloride, welche bereits früher als Rohchelidonin bezeichnet wurden, in farblose Kristalle zu verwandeln.

Der Versuch, die gelbe Kristallisation durch einfaches Umkristallisieren aus Wasser zu reinigen, war nicht von Erfolg begleitet, da er sehr langwierig war und bei jeder Kristallisation Verluste eintraten.

Eine andere Reinigungsart führte schneller zum Ziele. Das rohe Gemisch wurde in heißem Wasser gelöst, filtriert und mit Ammoniak gefällt, abgenutscht und trocken gesaugt. Dann wurde der Nutschenrückstand in heißem Alkohol gelöst und mit konz. Salzsäure versetzt, worauf nach kurzer Zeit die Chelidoniumkristalle zur Abscheidung kamen. Schon nach 2—3 Wiederholungen waren die Kristalle rein weiß gefärbt.

Bei dem Versuch, das Chelidoninchlorid mit aktiver Tierkohle zu reinigen, wurde die Feststellung gemacht, daß der größte Teil des Alkaloidsalzes von der Kohle adsorbiert wurde, weshalb diese Methode auch nicht anwendbar war. Durch Kochen der Tierkohle mit starker Essigsäure konnte das Alkaloid wieder gewonnen werden.

Außer diesen bereits angeführten Maßnahmen bot die Adsorptionsanalyse eine Möglichkeit, die freie Base direkt zu reinigen. Als Lösungsmittel eignete sich eine Mischung aus Chloroform und Alkohol oder Chloroform und Äther und als Adsorptionsmittel Alu-

miniumoxyd Merck. Die Höhe und der Durchmesser der Aluminiumoxydschicht richten sich nach der Menge der zu reinigenden Alkaloidlösung, ihrer Konzentration und nach der Art und Menge der Verunreinigungen, die von dem Adsorptionsmittel zurückgehalten werden sollen. Die besten Reinigungsergebnisse wurden dann erhalten, wenn die Alkaloidlösung ohne Anwendung eines Vakuums durch die mit Aluminiumoxyd Merck gefüllte, gut gestopfte Röhre filtriert wurde. Besonders bei Anwesenheit eines Chloroform-Äther-Gemisches als Lösungsmittel für die Base ist davon abzusehen, durch Anwendung eines Vakuums die Filtration zu beschleunigen, da durch die Saugwirkung schon in der Röhre gelegentlich eine Entmischung von Äther und Chloroform stattfindet, die zur Kristallisation des Alkaloids innerhalb der Röhre führen kann. Außerdem bedingt der starke Verbrauch von Verdunstungswärme beim Austritt des Äthers aus der Röhre eine starke Abkühlung des unteren Teiles derselben, sodaß es zur Eisbildung und zum Gefrieren kommen kann.

Bei richtiger Handhabung bot die Adsorptionsanalyse in der vorliegenden Arbeit wiederholt die Möglichkeit zu erfolgreicher Anwendung; jedoch war es jedesmal notwendig, durch Vorversuche die günstigsten Bedingungen bezüglich der Wahl des Lösungsmittels und anderer Einflüsse zu untersuchen.

Nach Vorreinigung des Chelidonins oder seiner Salze nach einer der oben beschriebenen Methoden konnte die Base aus Alkohol, Äther oder einem andern organischen Lösungsmittel kristallisiert werden. Auch vollkommen wasserfreie Essigsäure erwies sich zum Umkristallisieren des Chelidonins als gut geeignet.

Die aus alkoholischer Lösung erhaltenen Kristalle waren rein weiß, tafelförmig, während die Mutterlauge eine schwach gelbliche Färbung zeigte.

Da die Möglichkeit bestand, daß die vorliegenden Chelidoninkristalle durch Protopin verunreinigt waren, wurde der Schmelzpunkt der bei 100° getrockneten Base festgestellt. Er lag zwischen 135 und 136° und stimmte somit mit dem aus der Literatur bekannten Schmelzpunkt überein. Da keine Depression des Schmelzpunktes festgestellt werden konnte, war sicher, daß die vorliegende Chelidoninbase durch das Alkaloid Protopin nicht verunreinigt war. Etwa

ursprünglich in dem Rohchelidonin vorhandenes Protopin war bei der Reinigung des Chelidonins zur Ausscheidung gekommen. Da bekannt ist, daß Protopin in Ammoniak etwas löslich ist, und da mehrmals mit Ammoniak gefällt wurde, ist das Protopin wahrscheinlich im Filtrat der Ammoniakfällung gelöst worden.

Die aus Äther auskristallisierenden Chelidoninkristalle zeigten ebenfalls den typischen Schmelzpunkt. Sie waren viel größer, als das aus Alkohol kristallisierte Chelidonin und ganz schwach gelblich gefärbt, obwohl die ätherische Lösung der Alkaloide vollkommen farblos war.

Aus den Ausführungen ergibt sich, daß die präparative Darstellung des Chelidonins keine Schwierigkeiten bereitet und daß jederzeit aus einem Wurzelextrakt von Chelidonium majus größere Mengen reines Chelidonin hergestellt werden können. Die bei den Versuchen anfallenden Mengen von Chelidonin genügten für die weiter beabsichtigten Versuche im Rahmen der Gemeinschaftsarbeit.

Die Alkaloide Chelerythrin, Sanguinarin, Protopin sowie α- und β-Allokryptopin wurden nicht aus Chelidonium majus dargestellt, sondern es wurde versucht, diese Alkaloide aus der Sanguinariawurzel zu gewinnen, da diese Droge bei der Aufarbeitung — wie bereits früher erwähnt — eine Reihe von Vorteilen bietet.

Da sich infolgedessen der weitere Teil dieser Dissertation fast ausschließlich mit dieser Droge beschäftigt, wird diese zuerst hinsichtlich ihrer botanischen, pharmakognostischen und chemischen Inhaltsstoffe beschrieben.

Sanguinaria canadensis.

Botanisch-pharmakognostische Beschreibung der Blutwurzel.

Sanguinaria canadensis gehört in die Familie der Papaveraceae und deren Unterart, der Chelidonieae.

Die kanadische Blutwurzel hat ihre Heimat im östlichen und zentralen Teil der Vereinigten Staaten von Nordamerika und Kanada. Den Namen Blutwurzel verdankt die Pflanze ihrer Eigenschaft, beim Zerschneiden einen orangeroten Milchsaft austreten zu lassen.

Die krautartige Pflanze besitzt ein schräg im Boden liegendes Rhizom, das an der Spitze eine Niederblattute besitzt, aus der sich nur ein gestieltes, handförmig gelapptes Laubblatt und eine langgestielte Blüte erhebt.

Die Rhizome von Sanguinaria canadensis sind walzenartig, außen graubraun und auf dem glatten Querschnitt rot gesprengelt. Sie haben eine Länge von 4—5 cm und sind etwa 7—12 mm dick.

Sie stellen den pharmazeutisch wichtigsten Pflanzenteil dar und bilden die eigentliche Droge, deren Staub, wie die trockenen Alkaloide, stark reizend auf die Schleimhäute wirken. Die Reizwirkung wird dem Alkaloid Chelerythrin zugeschrieben.

Zur Klärung der anatomischen Verhältnisse von Rhizoma Sanguinariae wurden zahlreiche Längs- und Querschnitte angefertigt, von denen in Abbildung 1 ein Teilstück aus einem Querschnitt wiedergegeben ist.

Das Rhizom besitzt eine gegenüber dem großen Zentralzylinder vergleichsweise schmale primäre Rinde aus großlumigen Parenchymzellen, die nach außen in der Regel von einer schwach verholzten Epidermis und nur stellenweise auftretenden mehrzelligen Korkschicht abgeschlossen wird. Gegen den Zentralzylinder hin ist die Rinde von einer Endodermis aus tangential längsgestreckten Zellen abgegrenzt, die in den meisten Fällen dadurch deutlich zu erkennen ist, daß an ihr die rotbraun gefärbten Milchsaftzellen stark gehäuft auftreten. Der Zentralzylinder besteht aus sehr weitlumigen, dicht mit kleinen Stärkekörnern erfüllten parenchymatischen Markzellen und umschließt eine größere Anzahl ringförmig angeordneter kol-

lateraler Leitbündel. Die dem Rhizom von Sanguinaria eigentümlichen, im Querschnitt durch ihre rotbraune Färbung auffallenden Milchsaftzellen sind — wie die Abbildung 2, eine Vergrößerung von Abbildung 1, zeigt — sehr großlumige, parenchymatische Zellen, die bei der getrockneten Droge mit rotbraunen Milchsaftklumpen erfüllt sind. In Querschnitten von frischen Pflanzen hat Tschirch[1]) den Inhalt dieser Milchsaftzellen in Form zahlreicher, aus kleinen roten Nadeln bestehenden Kristalldrusen angetroffen. Über das Auftreten dieser Milchsaftzellen führt Tschirch (loc. cit.) in der kurzen anatomischen Beschreibung an, daß die Milchsaftzellen mit Ausnahme der primären Rinde über den gesamten Querschnitt verstreut sind. Aus den Abbildungen 1 und 2 ist ersichtlich, daß die Milchsaftzellen in großer Häufigkeit regelmäßig an der Endodermis und in der Nähe der Leitbündel auftreten, während sie in dem großen Markgewebe auf den zahlreichen Schnitten überhaupt nicht, dagegen in der Rinde entgegen der Angabe Tschirchs, wie Abb. 1 zeigt, vereinzelt anzutreffen waren.

Eine genauere anatomische Bearbeitung von Radix Sanguinariae erfolgt zur Zeit im Rahmen einer Dissertation am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre (Pharmakognostische Anstalt) der Universität München.

In Deutschland findet die Sanguinariawurzel kaum pharmazeuzische Anwendung, während sie in den Vereinigten Staaten offizinell ist. Dort wird eine aus ihr angefertigte Tinktur angewandt. Die Tinktur aus Radix Sanguinariae wird nach H. Zörnig[2]) gegen eine Reihe von Leiden gebraucht. So findet sie zum Beispiel Anwendung in kleinen Dosen als Stimulans, Diaphoreticum, in mittleren Dosen als Tonicum, Expectorans, Emmenagogum und Diureticum und in großen Dosen als Emeticum und Purgativum.

Übersicht über die bisher bekannten Inhaltsstoffe von Sanguinaria canadensis.

Die Sanguinariawurzel wurde bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts eingehend untersucht. Nach dem Stande der bisherigen Forschung wurden folgende Alkaloide isoliert: Sanguinarin,

1) Tschirch, Handb. d. Pharmakognosie Bd. III, S. 652.

Chelerythrin, Protopin, sowie α- und β-Allokryptopin. Zu den einzelnen Arbeiten und Stoffen sind folgende Hinweise zu geben.

Zu den ältesten Autoren gehören Probst[3]), Dana[4]), Wagner[5]), Schiel[6]) und Polex[7]). Diese Forscher bearbeiteten in der Hauptsache das Alkaloid Chelerythrin, während Naschold[8]), sowie Schiel[9]) und Dana[10]) das Alkaloid Sanguinarin einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

Dana[11]) stellte 1828 aus Radix Sanguinariae canad. eine Base dar, die mit Säuren rote Salze bildete. Da sich letztere mit blutroter Farbe in Wasser lösten, gab er der isolierten Base den Namen Sanguinarin.

Im Jahre 1842 fand Schiel[12]) in der Blutwurzel ebenfalls ein Alkaloid. In einer späteren Veröffentlichung[13]) glaubte er die Identität mit einer von Probst[14]) aus Chelidonium majus isolierten Base nachweisen zu können. Die von Probst dargestellte Base wurde Chelerythrin genannt.

5 Jahre später entdeckte Riegel[15]) in der Sanguinariawurzel ein Alkaloid, das mit Ammoniak nicht fällbar war und mit Säuren farblose Salze lieferte. Leider wurde das Alkaloid damals nicht weiter untersucht und beschrieben, doch ist anzunehmen, daß es sich um α- und β-Allokryptopin gehandelt hat.

Bei einer Nacharbeitung der Methode von Schiel fand Wayne[16]) in der Blutwurzel ein Alkaloid, von welchem er behauptete, daß es Chelerythrin sei. Er vermutete noch ein anderes Alkaloid gefunden zu haben, das aus ätherischen Lösungen durch Säuren nicht ausfällbar war und das kristallin zu erhalten ihm nicht

---

2) H. Zörnig, Arzneidrogen, II. Teil. S. 508.
3) Ann. d. Chem. u. Pharm. *29*, 123; *31*, 250 (1839).
4) Magazin f. Pharm. (1828) *23*, 125.
5) Vierteljahresschr. f. prakt. Chem. *6*, 254.
6) Journ. f. prakt. Chem. *67*, 61.
7) Arch. f. Pharm. *16*, 77.
8) Journ. f. prakt. Chem. *106*, 385. — Ztschr. f. Chem. 19, 1870.
9) Ann. d. Chem. u. Pharm. *43*, 233 (1842).
10) Magazin f. Pharmazie *23*, 125 (1828).
11) Journ. de Chem. médicale, Août 1828, pag. 384.
12) Ann. d. Chem. u. Pharm. *43*, 233 (1842).
13) Journ. f. prakt. Chem. *67*, 61 (1856).
14) Ann. d. Chem. u. Pharm. *29*, 113 (1839).
15) Jahrb. f. prakt. Pharm. *11*, 100 (1847).
16) Amer. Journ. of Pharm. *28*, 521.

gelang. Er nannte das unbekannte Alkaloid Puccin. Bei einer späteren Arbeit machte Hopp[17]) die Feststellung, daß das Puccin nur durch Harze verunreinigtes Sanguinarin war.

Zu erwähnen wäre hier noch eine Arbeit von Henschke[18]), welcher etwa 1889 die Alkaloide Chelerythrin und Sanguinarin bearbeitete. Im Gegensatz zu den früheren Forschern, welche im Verlauf ihrer Untersuchungen zu dem Schluß gekommen waren, daß die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin identisch seien, fand Henschke, daß es sich um zwei ganz verschiedene Alkaloide handle. Aus Mangel an Material gelang es ihm aber nicht, ein endgültiges Ergebnis festzustellen.

Will man einen vollständigen Überblick über die Arbeiten erhalten, die über Sanguinarin und die darin enthaltenen Alkaloide durchgeführt wurden, kann man sich nicht allein auf die Literatur verlassen, die unter dem Kennwort Sanguinaria-Alkaloide erschienen ist. Man muß vielmehr die damit Hand in Hand gehende Literatur über die Chelidonium-Alkaloide mitverfolgen, da über Chelidonium majus und seine Alkaloide viel mehr gearbeitet und veröffentlicht wurde und die Ergebnisse dieser Arbeiten auch für die Sanguinaria-Alkaloide Gültigkeit besitzen.

König[19]) war der erste, welcher den Beweis lieferte, daß das bis dahin mit dem Namen Sanguinarin oder Chelerythrin bezeichnete Alkaloid nicht einheitlicher Natur war, sondern daß zwei ganz verschiedene Alkaloide vorlagen. Er isolierte aus der Blutwurzel eine Base, die rein gelbe Salze lieferte, eine weitere Base, die mit Säuren rote Salze ergab und zwei Alkaloide, die farblose Salze lieferten und sich mit dem aus verschiedenen Papaveraceen bereits isolierten und indentifizierten Protopin und β-Allokryptopin identisch erwiesen. König gab der gelb kristallisierenden Base den Namen Chelerythrin und der rot kristallisierenden den Namen Sanguinarin. Das mit Ammoniak nicht fällbare Alkaloid erwies sich mit dem von Selle[20]) in Chelidonium majus gefundenen β-Homochelidonin, dem heutigen Allokryptopin, als identisch.

---

17) Amer. Journ. of Pharm. *47*, 193 (1857).
18) Arch. d. Pharm. 1888, 624.
19) G. König, Inaugural-Diss. Marburg 1890.
20) Arch. d. Pharm. *228*, 443 (1890).

Als Tietz[21]) die von König begonnenen Arbeiten fortsetzte und nachprüfte, konnte er dessen Angaben bestätigen.

Eine eingehende Arbeit über die Alkaloide von Sanguinaria canad. wurde von Ernst Schmidt und Richard Fischer[22]) im Jahre 1901 veröffentlicht. Fischer stellte dabei fest, daß Chelerythrin mit Alkohol ein Alkoholat bildet und bestätigte damit die Vermutungen von König und Tietz. Seit dieser Zeit gilt die von König und Tietz aufgestellte Formel $C_{21}H_{17}O_4N.C_2H_5OH$ für Chelerythrin.

Bei der Bearbeitung von Sanguinarin fand R. Fischer[22]) Werte, die mit den von König gefundenen übereinstimmten. Da beide Forscher kein reines Sanguinarin, sondern nur Mischungen aus Sanguinarin und Chelerythrin in Händen hatten, ist es begreiflich, daß die von ihnen aufgestellte Formel mit der heute gültigen Formel nicht völlig übereinstimmt.

Erst Gadamer und Stichel[23]) stellten fest, daß reines Sanguinarin keine Methoxylgruppe enthält, ein Befund, der bei der Reinigung und Trennung der Alkaloide vorteilhaft angewandt werden kann. Die Feststellung von Gadamer und Stichel ist wichtig, denn es zeigte sich im Verlauf der Arbeit, daß die Methoxylbestimmung die einzige Möglichkeit bietet, den Grad der Trennung der beiden Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin zu verfolgen, da alle die andern physikalischen Konstanten derart wechseln, daß es unmöglich ist, auf Grund des Schmelzpunkts oder der Farbe der Salze oder von Basen Rückschlüsse auf deren Reinheit und Zusammensetzung zu ziehen. Nach eingehenden Studien fanden Gadamer und seine Schüler[24]), daß sehr nahe genetische Beziehungen zwischen Chelidonin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Sanguinarin $C_{20}H_{14}O_4NOH$, sowie Homochelidonin $C_{21}H_{23}O_5N$ und Chelerythrin $C_{21}H_{18}O_4NOH$ bestehen. Es wurde auch sehr wahrscheinlich, daß Chelidonin und Homochelidonin sich in ihrem konstitutionellen Aufbau nur dadurch unterscheiden, daß eine der beiden im Chelidonin vor-

21) Inaugural-Diss. Marburg 1891.
22) Arch. d. Pharm. *239*, 409 (1901).
23) Arch. d. Pharm. *262*, 488 (1924).
24) Arch. d. Pharm. *258*, 160 (1920); *262*, 418, 490 (1924).

handenen Methylendioxylgruppen durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist[25]).

Da die Konstitution des Chelidonins durch die Arbeiten von v. Bruchhausen und Bersch[26]), sowie E. Späth und F. Kuffner[27]) mit hinreichender Sicherheit geklärt ist, war auch die Konstitution des Sanguinarins unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse von J. Gadamer gelöst.

Bei der Untersuchung, die R. Fischer[28]) mit dem β-Homochelidonin machte, stellte sich heraus, daß die von König als β- und γ-Homochelidonin bezeichneten Basen als stereoisomere Alkaloide aufzufassen sind. Sie werden heute nach einem Vorschlag von Gadamer[29]) als α- und β-Allokryptopin bezeichnet, da er die Feststellung machte, daß β- und γ-Homochelidonin keine Beziehung zu Chelidonin und α-Homochelidonin besitzen, daß aber sehr nahe verwandtschaftliche Beziehungen zum Kryptopin bestehen.

P. W. Danckwort[30]) stellte im Jahre 1912 die nahe Verwandtschaft zwischen der Konstitution des Protopins und Kryptopins fest. Durch eingehende Arbeiten von Perkin jun.[31]) wurde die Konstitution des Protopins und Kryptopins ermittelt. Da das Allokryptopin mit dem Kryptopin isomer ist, war die Aufstellung der Strukturformel nicht schwierig. Durch eingehende Arbeiten von Gadamer[32]) wurden diese Annahmen bestätigt.

Die Basen Sanguinarin und Chelerythrin sind weitgehend dehydrierte quarternäre Ammoniumbasen, die intensiv gefärbte Salze aufweisen. Auch auf experimentellem Wege ist Chelidonin in Sanguinarin und α-Homochelidonin in Chelerythrin unter Abspaltung eines Moleküls Wasser und Dehydrierung unter Austritt von 4 Atomen Wasserstoff umgewandelt worden[33]).

Das Alkaloid Sanguinarin kommt hauptsächlich in der Blutwurzel vor, doch gibt es eine Reihe anderer Pflanzen, so zum Beispiel

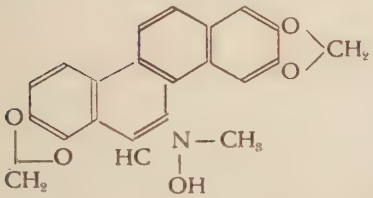
25) Arch. d. Pharm. *257*, 299 (1919).
26) Ber. *63*, 2520 (1930).
27) Ber. *64*, 370 (1931).
28) Arch. d. Pharm. *239*, 409 (1901).
29) Arch. d. Pharm. *257*, 298 (1919).
30) Arch. d. Pharm. *250*, 610 (1912).
31) Journ. of the Chem. Soc. *109*, 815 (1916); *113*, 492 722 (1918).
32) Arch. d. Pharm. *258*, 160 (1920).
33) J. Gadamer u. A. Stichel, Arch. d. Pharm. *262*, 498 (1924).

Chelidonium majus, wo diese Base ebenfalls nachgewiesen wurde. Das reine Sanguinarin schmilzt aus alkoholfreiem Äther bei 242—243°. Es löst sich in den meisten organischen Lösungsmitteln, wobei die Lösung eine blauviolette Fluoreszenz zeigt.

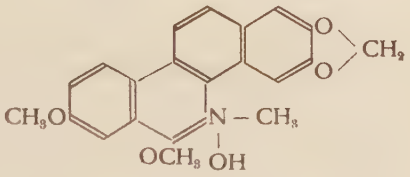
Chelerythrin[34]) wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol und Essigester in farblosen, 1 Mol Kristallwasser enthaltenden Kristallen gewonnen. Fp. = 207°. Es ist gegen Luft sehr empfindlich, ist leicht löslich in Chloroform und Benzol, schwer in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester und Methylalkohol. Die Salze des Chelerythrins sind intensiv eigelb gefärbt. Die freie Ammoniumbase ist nicht existenzfähig und geht sofort in die durch Ammoniak fällbare, farblose Carbinolbase über.

Für die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin gelten folgende Formeln·

Sanguinarin $C_{20}H_{13}O_4N + H_2O$ (Pseudochelerythrin)



Chelerythrin $C_{21}H_{17}O_4N$



Das Protopin, welches auch im Opium vorkommt, ist im Pflanzenreich sehr verbreitet und weist in seiner Konstitution eine große Ähnlichkeit mit dem Kryptopin auf. Diese Basen sind Abkömmlinge eines Di-iso-chinolins. Aus Alkohol kristallisiert das Protopin in Nadeln vom Schmelzpunkt208°. Es ist unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Alkohol, Aceton, Benzol und Ammoniak, leicht löslich in Chloroform. Chlorhydrat-Prismen sind in kaltem Wasser ziemlich schwerlöslich.

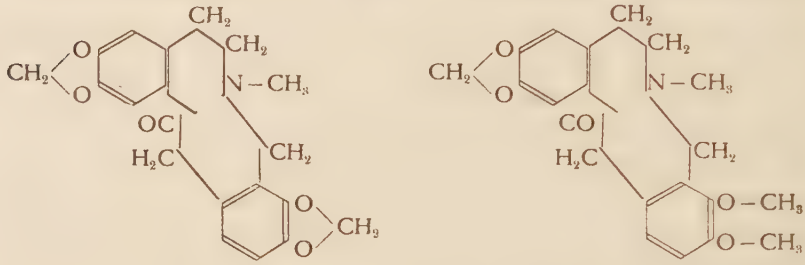
α-Allokryptopin kristallisiert in bei 159—160° schmelzenden, monoklinen Prismen und bildet farblose Salze.

Das β-Allokryptopin kristallisiert in ½ Mol Alkohol enthaltenden

34) E. Späth u. F. Kufner, Ber. *64*, 370 (1931).

Nadeln vom Schmelzpunkt 170—171°. Für die Alkaloide Protopin und Allokryptopin gelten folgende Strukturformeln:

Protopin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Allokryptopin $C_{21}H_{23}O_5N$



Aufarbeitung von Radix Sanguinariae.
Saure Extraktion.

Die meisten Autoren, die sich mit der Isolierung von Alkaloiden aus Sanguinaria canadensis beschäftigt hatten, benutzten Verfahren, mit säurehaltigen Lösungsmitteln, die Droge vollständig zu erschöpfen.

König[35]) kochte die grob gepulverte Droge mit essigsäurehaltigem Alkohol 96proz. auf dem Dampfbade mehrmals aus, wobei er jedesmal längere Zeit kochen ließ, bevor er vom Wurzelpulver abgoß und anschließend abpreßte. Leider machte König keine Angaben über die Extraktmenge und über den Prozentgehalt des Alkohols an Essigsäure.

W. Tietz[36]) macerierte die fein gemahlene Sanguinariawurzel mit essigsaurem Sprit in Dekantiertöpfen so lange kalt, bis die essigsauren Alkohollösungen ziemlich farblos abflossen und nur noch schwache Alkaloidreaktion zeigten.

R. Fischer[37]) extrahierte die grob gepulverte Droge mit essigsäurehaltigem Wasser, indem er verschiedene Male bei mäßiger Wärme macerierte. Leider sind auch hier keine Angaben über die Stärke der angewandten Essigsäure und über den Extraktionsrückstand vermerkt. Bereits nach dem dritten Auszug war die Macerationsflüssigkeit nur noch schwach gefärbt.

35) Inaug.-Diss. Marburg 1890.
36) Inaug.-Diss. Marburg 1891.
37) Arch. d. Pharm. *239*, 410 (1901).

Etwas abweichend von dieser Methode ist das Verfahren von Naschold[38]), der die feingepulverte Sanguinariawurzel mit säurefreiem Alkohol extrahierte.

Im Gegensatz zu diesen älteren Methoden steht das von K. Bauer und K. Th. Hedinger[39]) angewandte Extraktionsverfahren. Diese Autoren benutzten ein von V. Homerberg und M. Beringer[40]) vorgeschlagenes Verfahren, nach dem in der zerkleinerten Sanguinariawurzel die Alkaloide mit Kalkmilch in Freiheit gesetzt und mit einer Mischung von gleichen Teilen Äther und Benzol extrahiert wurden. Der Äther-Benzol-Lösung wurden die Alkaloide durch Ausschütteln mit einer 5proz. Citronensäurelösung entzogen.

Ein ähnliches Verfahren, wie das eben beschriebene, wandten Schenck und Graf[41]) erfolgreich zur Bestimmung des Gesamtalkaloidsgehalts der Chelidoniumwurzel an. Diese Autoren setzten aus der grob gepulverten Wurzel die Alkaloide mit 30proz. Natronlauge in Freiheit und extrahierten anschließend erschöpfend mit Chloroform.

Bei den eigenen Versuchen wurden zunächst die Alkaloide auf dem Wege einer sauren Extraktion zu gewinnen versucht und da dieses Verfahren nicht sehr befriedigte, wurde anschließend die Extraktion der Droge auf alkalischem Wege erprobt. Für die saure Extraktion fand folgende Arbeitsvorschrift Anwendung.

6 kg mittelfein gemahlene Blutwurzel wurden in 8 Glasperkulatoren solange mit einer 10proz. essigsauren Spritlösung extrahiert (10 Gewichtsteile Eisessig + 90 Gewichtsteile Alkohol 96proz.), als das Perkolat noch gelb gefärbt war. Als etwa 20 ccm des Perkolats nach dem vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels in verd. Schwefelsäure aufgenommen mit Mayers Reagens keine Fällung mehr ergaben, wurde die Extraktion unterbrochen.

Die Perkolatsflüssigkeit wurde im Seifert-Apparat sehr stark eingeengt, sodaß das Gewicht des Extraktes 5,1 kg betrug.

Der rotbraune, eingeengte, dickflüssige Extrakt, welcher stark nach Essigsäure und Essigester roch, wurde mit der 5fachen Menge

38) Journ. f. prakt. Chem. *106*, 385.
39) Arch. d. Pharm. *258*, 167 (1920).
40) Chem. Zbl. *1913*, *2*, 1431.
41) Arch. d. Pharm. *275*, 122 (1937).

Wasser versetzt (25 Liter H_2O), um einen Teil der Harze auszufällen. Diese Art der Harzabscheidung wurde in Anlehnung an die bereits von König und Tietz beschriebene Methode der Harzentfernung angewandt.

Es schieden sich verhältnismäßig wenig Harze aus, gemessen an den Angaben von König und Tietz, die bei der gleichen Behandlung ihrer Extrakte einen Harzrückstand bekamen, der auf die Wurzel umgerechnet, einem Gehalt von 5—6 Proz. entsprach. Die Harze bildeten am Boden des Filterstutzens eine schwarze zähe Masse und wogen nach dem Trocknen im Kalktrockenschrank 218 g. Auf die Wurzel umgerechnet sind dies 3,6 Proz.

Die von den Harzen abfiltrierte, rote, klare Flüssigkeit, welche die Alkaloidsalze enthielt, wurde in ein großes Glasgefäß gebracht und mit 3 Liter Chloroform versetzt. Ein schnell laufendes, eingebautes Rührwerk sorgte für eine Verteilung des Chloroforms in der wäßrigen Flüssigkeit.

Versuch zur Gewinnung von α- und β-Allokryptopin.

In diesem Gemisch wurden die Alkaloide gefällt. Verwendung fand eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung, wobei eine reichliche Fällung eintrat. Nach längerem Rühren klärte sich die Flüssigkeit, sodaß das Rührwerk abgestellt werden konnte. Nachdem über Nacht stehen gelassen worden war, hatte sich die wäßrige Lösung vollständig von dem schweren Chloroform getrennt und konnte mittels eines Schlauches abgezogen werden. Die Chloroformlösung wurde in einen Scheidetrichter gebracht und von den letzten wäßrigen Anteilen befreit, welche mit dem bereits abgezogenen wäßrigen Anteil vereinigt wurden. An der Grenzfläche zwischen der wäßrigen Flüssigkeit und der Chloroformlösung hatte sich ein blauer, amorpher Niederschlag gebildet. Dieser wurde abfiltriert und zur späteren Aufarbeitung zur Seite gestellt.

In der Chloroformlösung konnten folgende Stoffe vermutet werden: Sanguinarin, Chelerythrin und Protopin, wogegen anzunehmen war, daß α- und β-Allokryptopin in der wäßrigen, sodaalkalischen Lösung verblieben waren.

Denn bereits Selle[42]) hatte die Feststellung gemacht, daß α- und β-Allokryptopin im Gegensatz zu Protopin, Sanguinarin und Chelerythrin aus einer sehr verdünnten, wäßrigen Lösung ihrer Salze durch Alkalisieren mit Ammoniak und anschließendes Ausschütteln mit Chloroform nicht gewonnen werden können. Erst nach sehr starkem Einengen der wäßrigen Lösung der Allokryptopine war es Selle möglich, diese nach erneutem starken Alkalisieren mit konz. Ammoniak mit Chloroform auszuschütteln.

Da Natriumbicarbonat nicht zu den starken Alkalisierungsmitteln gezählt wird, war anzunehmen, daß die Allokryptopine sich beim Alkalisieren mit Natriumbicarbonat genau so verhalten würden, als wenn mit Ammoniak alkalisiert worden wäre.

Es wurde deshalb das Filtrat der sodaalkalischen Fällung, in welchem die Alkaloide α- und β-Allokryptopin vermutet wurden, auf diese Alkaloide untersucht.

Zunächst wurde das sodaalkalische Filtrat angesäuert und im Kreislaufverdampfer stark eingeengt, mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es wurde dabei solange mit Chloroform ausgeschüttelt, als sich dieses noch gelb färbte. Im ganzen wurden zum Ausschütteln etwa 10 Liter Chloroform verbraucht. Die vereinigten Chloroformausschüttelungen wurden mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des größten Teiles des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wurde der Rest in einer Kristallisationsschale dem freiwilligen Verdunsten bei Zimmertemperatur überlassen. Der Chloroformrückstand wog 3,1 g.

Anschließend wurde der Versuch unternommen, mittels verschiedener organischer Lösungsmittel (Alkohol, Äther, Chloroform, Essigester, Aceton) den Rückstand aus der Chloroformausschüttung zur Kristallisation zu bringen, was jedoch nicht gelang.

Schließlich wurde der Rückstand in 5proz. Essigsäure gelöst. Es ging dabei nur ein Teil in Lösung, während harzige, schmierige Massen ungelöst zurückblieben. Die essigsaure Lösung zeigte eine braunschwarze Farbe.

Der gelöste und filtrierte Anteil wurde nach starkem Einengen ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach-

42) Arch. d. Pharm. *228*, 443 (1890).

dem die schwarzbraune Chloroformausschüttelung zur Reinigung durch eine mit Aluminiumoxyd gefüllte Röhre von 25 cm Höhe und 1 cm Durchmesser filtriert worden war, wurden ein gelbes Filtrat erhalten, welches nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen geringen, hellgelben, schmierigen Rückstand hinterließ, der trotz nochmaliger Anwendung der bereits angegebenen organischen Lösungsmittel nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Da aus der Chloroformausschüttelung nur harzige Schmieren, aber keine Alkaloide gewonnen werden konnten, war ersichtlich, daß beim Alkalisieren mit Natriumbicarbonat und gleichzeitiger Anwendung eines Rührwerks alle Sanguinaria-Alkaloide von dem Chloroform aufgenommen worden waren.

Die Vermutung, die Alkaloide α- und β-Allokryptopin aus dem wäßrigen Teil der sodaalkalischen Fällung zu gewinnen, hatte sich somit nicht bestätigt.

Untersuchung eines blau gefärbten Ausscheidungsproduktes.

Wie bereits beschrieben, hatte sich an der Grenzfläche zwischen der wäßrigen Lösung und dem Chloroform im Scheidetrichter ein blauer Niederschlag gebildet. Schon König und Tietz hatten bei der Fällung der Sanguinaria-Alkaloide einen blau gefärbten Niederschlag bekommen und vermuteten, daß es sich um ein Oxydationsprodukt der Sanguinaria-Alkaloide handeln würde. Da der blaue Niederschlag dieselbe Farbe zeigte, wie sie bereits König und Tietz festgestellt watten und da er außerdem in Äther unlöslich war, lag die Vermutung nahe, daß in beiden Fällen ein und derselbe Stoff beobachtet wurde.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde versucht, den blauschwarzen Niederschlag zu reinigen und womöglich zur Kristallisation zu bringen. Zunächst wurden eine Reihe organischer Lösungsmittel erprobt, um die Löslichkeit des blauschwarzen Niederschlages festzustellen. Dieser war in Chloroform mit blauvioletter Farbe vollständig und in Methylalkohol mit weinroter Farbe teilweise löslich.

Gab man zu der methylalkoholischen, klaren Lösung Äther im Überschuß, so trat ein flockiger, rötlicher, sehr reichlicher Niederschlag auf, den man leicht abfiltrieren und mit Äther auswaschen

konnte. Der Rückstand der Ätherfällung stellte ein hellrotes, leichtes Pulver dar. Hierbei ist zu beachten, daß auf der Nutsche niemals trocken gesaugt werden darf, da sonst das Pulver zu einer schwarzen Schmiere zusammenläuft. Wurde die abgenutschte Fällung aber sofort in einen Exsikkator gebracht und dieser umgehend evakuiert, so blieb das rötliche Pulver in seiner ursprünglichen Form und Farbe erhalten.

Dieses Verhalten der roten Substanz kann darauf beruhen, daß das Pulver entweder sehr hygroskopisch ist bezw. durch die Luft sehr leicht oxydiert werden kann. Die Annahme, daß die Luftoxydation eine Veränderung an der Substanz hervorruft, wird dadurch gestützt, daß der Stoff nach einiger Zeit auch im gut verschlossenen Glase an der Oberfläche eine Farbveränderung von rot in schmutziggrau erfährt.

Bei einer Reihe von Adsorptionen, die sowohl mit Salzen als auch mit reinen Basen der Alkaloide durchgeführt wurden, konnte unterhalb der obersten Schmutzschicht ein weinroter Stoff festgestellt werden, der sich ebenfalls leicht mit Methylalkohol eluieren ließ und an der Luft oxydiert wurde. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um denselben Stoff, wie er bereits oben beschrieben wurde.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde ein Teil des blauschwarzen Rückstandes mit heißem Methylalkohol so lange ausgekocht, als eine merkliche Lösung des Rückstandes festgestellt werden konnte. Zur Prüfung, ob sich noch kleine Mengen von dem Rückstand in Methylalkohol lösten, wurde von Zeit zu Zeit eine kleine Probe auf einem Uhrglas auf dem Wasserbad verdampft. Zur vollständigen Erschöpfung des Rückstandes war 1 Liter Methylalkohol erforderlich. Auf Zusatz von 2 Liter Äther zu der weinroten methylalkoholischen Lösung trat die bereits beschriebene rote, flockige Fällung ein, die im Vakuumexsikkator zur Trockne gebracht wurde. Das Filtrat der Ätherfällung ergab, nach starkem Einengen mit dem doppelten Volumen Äther versetzt, nochmals eine rote Fällung, welche mit der ersten Fällung vereinigt wurde.

Im Verlauf der weiteren Aufarbeitung wurde versucht, die Ätherfällung mittels einer Reihe organischer Lösungsmittel zur Kristallisation zu bringen. Der rote Stoff schlug sich jedoch stets amorph

an den Wandungen der Gefäße nieder, so daß keine physikalischen Konstanten festgestellt werden konnten.

Bei der Aufarbeitung eines auf alkalischem Wege hergestellten Extraktes, dessen Beschreibung später folgt, wurde der blaue Stoff ebenfalls festgestellt, kam aber in viel geringerer Menge dort vor. Schon aus diesem Grunde ist anzunehmen, daß der saure Extrakt nicht die günstigste Form der Wurzelextraktion darstellt und daß die alkalische Aufarbeitung überlegen ist. Eine mit der unbekannten Substanz durchgeführte Verbrennungsanalyse ergab keine chemisch auswertbaren Ergebnisse.

Aufarbeitung der Chloroformausschüttelung auf Allokryptopin, Protopin, Sanguinarin und Chelerythrin.

Die durch Natriumbicarbonatlösung in Freiheit gesetzten Alkaloide waren im Gang der Untersuchung in Chloroform aufgenommen worden. Da entgegen der Vermutung α- und β-Allokryptopin in der sodaalkalischen Lösung nicht ermittelt wurden, mußten auch diese Alkaloide in der Chloroformlösung enthalten sein.

Die mit entwässertem Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung von 3 Liter Flüssigkeitsmenge wurde auf 520 ccm durch Abdestillieren des Lösungsmittels auf dem Wasserbade eingeengt.

Zunächst wurde festgestellt, wie viel Extraktivstoffe in der Chloroformlösung enthalten waren, indem 5 ccm Chloroformlösung in einem Kristallisationsschälchen verdampft und zur Wägung gebracht wurden. Der Rückstand betrug 3,27 g. Hieraus errechnet sich der Gesamtgehalt der Chloroformlösung auf etwa 340 g Extraktivstoffe. Durch den hohen Extraktgehalt der Chloroformlösung und die schwarze Farbe war ersichtlich, daß noch viele harzige Bestandteile neben den Alkaloiden in der Chloroformlösung enthalten waren. Es mußte deshalb versucht werden, die Harze aus der Alkaloidlösung zur Ausscheidung zu bringen. Zu diesem Zwecke wurde die Chloroformlösung durch eine Aluminiumoxydschicht von 20 cm Höhe und 6,3 cm Durchmesser filtriert. Das Filtrat war noch recht dunkel gefärbt, obwohl die Aluminiumoxydschicht einen Teil der harzigen Bestandteile zurückhielt und sich dabei schwarz färbte.

Um möglichst alle Alkaloide quantitativ im Filtrat zu haben wurden ständig Proben des abließenden Filtrates auf Alkaloide geprüft

und solange mit Chloroform nachgewaschen, als in der abfließenden Flüssigkeit noch Alkaloide nachgewiesen werden konnten. Auf diese Weise entstand ein Filtrat, welches aus 6 Liter Chloroformlösung bestand und eine schwarze Farbe zeigte. Diese Art der Harzentfernung hatte den Anforderungen nicht genügt und es mußte deshalb ein anderer Weg eingeschlagen werden, um die Harze abzutrennen.

Im folgenden wurde der Versuch unternommen, durch Auflösen des Rückstandes in verdünnter, 5proz. Essigsäure diesem Ziele näherzukommen, in der Annahme, daß ein Teil der Harze durch das Abdampfen der Chloroformlösung und Aufnahme der Alkaloide in 5proz. Essigsäure zur Abscheidung kommen würden. Außerdem konnte damit gerechnet werden, daß die leicht löslichen Acetatsalze der Alkaloide vollständig von der schwach sauren Flüssigkeit gelöst wurden und das ausgeschiedene Harz frei von Alkaloiden sein würde. Bei der Durchführung des Versuches fiel eine essigsaure Lösung der Alkaloide von 8 Liter Flüssigkeitsmenge an und ein ungelöster Rückstand, der nach dem Trocknen bei 100° etwa 17 g wog, sodaß durch Aufnahme der Alkaloide mit verd. Essigsäure zum mindesten ein Teil der Harze zur Abscheidung gebracht werden konnte.

Darstellung von Allokryptopin. Da — wie bereits berichtet — bei der sodaalkalischen Fällung die Alkaloide α- und β-Allokryptopin nicht aus der wäßrigen Lösung gewonnen werden konnten, wurde versucht, durch Anwendung von Ammoniak die anderen Alkaloide zu fällen und aus dem ammoniakalischen Filtrat die Allokryptopine zu gewinnen.

Die essigsaure, von Harz weitgehend gereinigte Lösung der Alkaloide wurde deshalb mit Ammoniak schwach alkalisiert und die Fällung der Alkaloide gut abgenutscht. In dem wäßrigen Filtrat wurde auf Allokryptopin geprüft. Zu diesem Zwecke wurde das wäßrige Filtrat schwach angesäuert und im Seifert-Apparat auf 1 Liter eingeengt.

Die Ansäuerung und die damit verbundene Überführung der Alkaloide in die Salzform wurde deshalb durchgeführt, um die Alkaloide beim Einengen zu schonen, da bekanntlich die Salze ein Erwärmen in wäßriger Lösung besser vertragen, als die freien Basen.

Das auf ein Liter eingeengte Filtrat wurde mit konz. Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Die einzelnen Chloroformausschüttelungen wurden gereinigt und mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Der Chloroformrückstand betrug nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels auf dem Wasserbad 1,3 g.

Der Rückstand war stark schmierig und zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester die Kristallabscheidung des α-Allokryptopins. Die Kristalle stellten farblose, große, gut ausgebildete monokline Prismen dar und hatten den in der Literatur[43]) angegebenen vorschriftmäßigen Schmelzpunkt von 159°. Die Ausbeute war gering.

Trennung und Darstellung von Protopin, Sanguinarin und Chelerythrin. Die Chloroformausschüttelungen der Ammoniakfällung betrugen 4,5 Liter und zeigten eine schwarze Farbe. Es waren also immer noch harzige Bestandteile in Chloroform gelöst.

Die Chloroformlösung der Alkaloide wurde auf dem Wasserbade nahezu eingedampft und mit 1 Liter verd. Salzsäure versetzt und in einer großen Schale so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich alles Chloroform verflüchtigt hatte. Nach dem Filtrieren und Erkalten der roten Alkaloidchloridlösung kristallisierte ein Brei der Chloride der restlichen Sanguinaria-Alkaloide aus (Protopin, Sanguinarin, Chelerythrin), die anschließend einer weiteren Trennung unterworfen werden mußten.

Von großer Bedeutung für die Durchführung dieser Trennung erwies sich die Beobachtung von Karrer[44]), daß Sanguinarin und Chelerythrin mit Kaliumcyanid weiße Pseudocyanide bilden, die in verdünnten Säuren unlöslich sind und so von den begleitenden Alkaloiden abgetrennt werden können.

Auf diese von Karrer gefundene Tatsache fußend, arbeiteten Gadamer und Stichel[45]) für die Alkaloide von Chelidonium majus ein Trennungsverfahren aus. Nach diesem wird die wäßrige Lösung der Chlorhydrate mit Alkali, wenn nötig, bis zur

43) Klein, Handb. d. Pflanzenanalyse IV, 1. Teil, S. 648.
44) Ber. *50*, 2117 (1917).
45) Arch. d. Pharm. *262*, 495 (1924).

schwach sauren Reaktion abgestumpft und mit Kaliumcyanidlösung im Überschuß gefällt. Bereits frühere Autoren hatten die Feststellung gemacht, daß beim Fällen von Alkaloiden mit Kaliumcyanidlösung nicht nur Cyanide und Pseudocyanide gefällt werden, sondern daß durch die alkalische Reaktion der Cyanidlösung gleichzeitig freie Basen zur Fällung gelangen. Um die als freie Basen ausgefallenen Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin vollständig in ihre Pseudocyanide überzuführen, wurde mit Essigsäure stark sauer gemacht, dann wieder mit Alkali bis zur schwach sauren Reaktion abgestumpft und von neuem mit Kaliumcyanidlösung gefällt. Durch nochmaliges starkes Ansäuern wird das begleitende und mit ausgefallene Protopin, welches keine Pseudocyanide zu bilden vermag, wieder in Lösung gebracht. Wird die Fällung der Pseudocyanide auf dem Wasserbade längere Zeit erwärmt, so nimmt der anfänglich voluminöse Niederschlag festere Formen an und kann leicht abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen werden. Das dabei erhaltene Filtrat wird weggestellt und später auf das Alkaloid Protopin aufgearbeitet.

Da die Pseudocyanide nach der ersten Fällung noch verunreinigt waren, wurden sie nach dem Trocknen in Chloroform gelöst. Diese Lösung der Pseudocyanide in Chloroform wird mit Alkohol verdünnt und mit konz. Salzsäure am Rückflußkühler gekocht. Nach 2- bis 3stündigem Erhitzen ist alles Pseudocyanid in das Chlorid zurückverwandelt und kristallisiert nach dem Erkalten in langen roten Nadeln aus. Die Chloride werden abgenutscht und dadurch von der Mutterlauge getrennt, welche neben geringen Mengen von Sanguinarin und Chelerythrin hauptsächlich die Verunreinigungen enthält. Die abgenutschten Chloride werden wieder in Wasser gelöst und mit Kaliumcyanid auf die bereits beschriebene Weise als Pseudocyanide von neuem gefällt. Durch fraktionierte Kristallisation derselben kann man zu reinem Chelerythrinpseudocyanid vom Fp. 256—258° gelangen. Unter Umständen ist es notwendig, die Chloride, bevor man sie zum zweiten Male in die Pseudocyanide verwandelt, mit Ammoniak zu fällen und mit Äther auszuschütteln, um die in Äther schwer löslichen Oxydationsprodukte von der Base zu trennen. Nach dem Verdampfen des Äthers wird die Base zweckmäßig in Essigsäure gelöst, mit Kaliumcyanid von neuem gefällt und

durch fraktionierte Kristallisation reines Chelerythrinpseudocyanid gewonnen.

Dagegen ist es nach Gadamer und Stichel unmöglich, reines Sanguinarinpseudocyanid durch fraktionierte Kristallisation aus einer Mischung von Sanguinarin- und Chelerythrinpseudocyanid zu erhalten. Beide Autoren schlagen aus diesem Grunde eine Trennung beider Basen über ihre Tartrate vor, wenn nach dem teilweisen Auskristallisieren des Chelerythrinpseudocyanids eine Anreicherung an Sanguinarin stattgefunden hat.

Zu diesem Zwecke versetzt man die Lösung der Salze von Sanguinarin und Chelerythrin mit 2 Mol d-Weinsäure, wobei eine solche Verdünnung der Lösung gewählt werden muß, daß sich höchstens die Hälfte des zu erwartenden Salzes ausscheiden kann. Das ausgeschiedene Chelerythrintartrat wird mit lauwarmem Wasser so lange gewaschen, bis es rein gelb erscheint. In der Mutterlauge fallen die fast gelatinös erscheinenden Sanguinarinbitartratkristalle aus, während das schwer lösliche Chelerythrinbitartrat als rein gelbes Salz ungelöst zurückbleibt.

In Anlehnung an diese bereits bekannte Möglichkeit, durch Fällung der Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin als Pseudocyanide diese von Protopin und eventuell noch vorhandenem Allokryptopin zu trennen und zu reinigen, wurde folgender Versuch durchgeführt:

Die Fällung der Chloride wurde in etwa 8 Liter heißem Wasser gelöst, filtriert und mit Kaliumcyanidlösung gefällt. Bei Zugabe der gesättigten Kaliumcyanidlösung fielen die Pseudocyanide des Chelerythrins und Sanguinarins als voluminöse, gelbgraue Fällung aus. Zur Fällung wurden 200 g Kaliumcyanid verbraucht. Nach der Fällung der Pseudocyanide wurde mit 2 Liter Eisessig stark angesäuert, um mit ausgefallenes Protopin, sowie als Base mit ausgefallenes Sanguinarin und Chelerythrin wieder in Lösung zu bringen. Nach 3tägigem Stehen hatte sich die Fällung zu Boden gesetzt. Diese Fällung wurde dann gut abgenutscht, mit viel dest. Wasser nachgewaschen, auf ein großes Blech gebracht und im Vakuumtrockenschrank bei 15° und 65 mm Vakuum getrocknet. Der Rückstand wog 191,8 g und zeigte eine violette Färbung.

Das mit Ammoniak bis zur schwach sauren Reaktion abge-

stumpfte hellgelbe Filtrat der Pseudocyanidfällung gab mit Kaliumcyanidlösung versetzt keine Fällung mehr. Folglich waren Sanguinarin und Chelerythrin vollständig als Pseudocyanide gefällt worden.

Das Filtrat der Pseudocyanidfällung wurde nun auf Protopin untersucht. Nach dem Einengen des wieder schwach angesäuerten Filtrats im Seifert-Apparat und anschließendem Alkalisieren mit konz. Ammoniak wurde mehrmals, im gesamten mit 12 Liter Chloroform, ausgeschüttelt.

Der Rückstand aus der Chloroformausschüttelung war schmierig. Dieser konnte mit Aceton zur Kristallisation gebracht werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester wurde die Kristallausscheidung des Protopins erhalten. Das gewonnene Protopin zeigte den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt und ergab bei der Verbrennungsanalyse folgende Werte:

Gefunden:	C 68,17	H 5,84	N 4,27%
Berechnet:	C 67,99	H 5,38	N 3,97%

Um zu verhindern, daß in der KCN-Fällung keine freien Basen mehr vorhanden waren, wurde diese fein verrieben und mit 1 Liter 50proz. Essigsäure in der Kälte digeriert, später abgenutscht und getrocknet, nachdem zuvor mit dest. Wasser nachgewaschen worden war. Der Trockenrückstand wog 175 g. Es zeigte sich, daß in der Fällung der Pseudocyanide doch noch Stoffe waren, die sich in 50proz. Essigsäure lösten, denn das Gewicht des Rückstandes verringerte sich auf 175 g von 191 g des ursprünglichen Gewichtes. Das Filtrat aus der Digestion mit 50proz. Essigsäure war rot gefärbt. Die rote Farbe wies auf Sanguinarin und Chelerythrin hin; außerdem war anzunehmen, daß auch noch Protopin darin zu finden sei.

Das rote Filtrat wurde anschließend auf die Alkaloide Sanguinarin, Chelerythrin und Protopin aufgearbeitet.

Nach dem Abstumpfen des Filtrats bis zur schwach sauren Lösung trat auf Zusatz einer konz. Kaliumcyanidlösung eine starke Fällung ein. Verbraucht wurden 50 g Kaliumcyanid. Nach dem Wiederansäuern mit 1 Liter Eisessig verblieb nach dem Trocknen bei 100° ein Pseudocyanidrückstand von 4,3 g. Dieser wurde mit den 175 g

Pseudocyanid der früheren Fällung vereinigt, so daß im gesamten 179 g Pseudocyanide erhalten wurden.

Das angesäuerte Filtrat der zweiten Cyanidfällung wurde im Kreislaufverdampfer stark eingeengt, mit konz. Ammoniak alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Im gesamten wurden 3 Liter Chloroform hierzu verbraucht. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde ein gelber Rückstand erhalten, der aus Aceton und Essigester mehrmals umkristallisiert und gereinigt wurde. Nach dem Trocknen bei 100° blieb ein weißer kristalliner Rückstand von 1,5 g, der den Schmelzpunkt des Protopins zeigte und aus Chloroform in großen, farblosen, kreisförmig angeordneten Kristallbüscheln auskristallisierte.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich folgende Tatsache: Bei der ersten Kaliumcyanidfällung haben die 2 Liter Eisessig nicht ausgereicht, um die mit den Pseudocyaniden ausgefallenen Basen des Sanguinarins, Chelerythrins und Protopins wieder vollständig in Lösung zu bringen, sonst hätte in dem Filtrat, das durch Digestion der Cyanidfällung mit 50proz. Essigsäure erhalten wurde, keine Pseudocyanidfällung von 4,3 g sowie 1,52 g Protopin erhalten werden dürfen. Auch hätte an dieser Stelle kein Protopin gefunden werden dürfen, wenn die beigefügte Säure bei der ersten Kaliumcyanidfällung genügt hätte, das als Base ausgefallene Protopin zu lösen. Es ist deshalb bei einer Fällung der Pseudocyanide stets darauf zu achten, daß nochmals sehr stark angesäuert wird, oder daß mit verdünnter Säure erwärmt wird.

Da durch das starke Ansäuern und spätere Alkalisieren große Mengen anorganischer Salze entstehen, die beim späteren Einengen des Filtrats der Pseudocyanidfällung sehr hinderlich sein können, ist es vorteilhaft nach der Pseudocyanidfällung kurz zu erwärmen, um die Pseudocyanide in eine kompaktere Form überzuführen und den Nutschenrückstand nach dem Absaugen der Fällung entweder durch starke Säuren in der Kälte zu digerieren oder diesen mit verd. Essigsäure oder Salzsäure zu erwärmen und so für eine vollständige Lösung der nicht als Pseudocyanide ausgefallenen Basen Sorge zu tragen.

Durch die bisherige Aufarbeitung war also eine Trennung fol-

gender Alkaloide bezw. Alkaloidgruppen gelungen: Allokryptopin, Protopin, Sanguinarin und Chelerythrin.

Im weiteren Verlauf der Aufarbeitung der Pseudocyanide des Chelerythrins und Sanguinarins wurde der Versuch unternommen, die Pseudocyanide dieser beiden Basen durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton, das sich nach den Angaben von Späth und Kuffner gut bewährt hatte, zu reinigen und wenn möglich zu trennen.

Die erhaltenen 179 g Pseudocyanide wurden in 5 Liter heißem Aceton gelöst und in einem Kolben auf dem Wasserbad auf 1 Liter eingeengt, wobei das Lösungsmittel zurückgewonnen wurde. Ein weißer Niederschlag, der bereits in der Hitze auszukristallisieren begann und bei der Abkühlung des Lösungsmittels sich noch stark vermehrte, kam zur Abscheidung. Der Schmelzpunkt des Niederschlags lag zwischen 225 und 230°.

Das Filtrat der ersten Kristallisation wurde weiter eingeengt, bis es zu einer weiteren Fällung kam. Die zweite Fällung wog nach dem Trocknen bei 100° 18,5 g und zeigte bei rascher Steigerung der Temperatur einen Schmelzpunkt von 242°.

Wird bei der Feststellung des Schmelzpunktes nach Vorschrift des Deutschen Arzneibuches erhitzt, d. h. so, daß die Temperatur in der Minute um 1° steigt, so liegt der Schmelzpunkt der Pseudocyanide oft schon bedeutend tiefer, da unter Umständen frühzeitig Zersetzungserscheinungen auftreten, die auf Verunreinigungen der Kristalle schließen lassen.

Die beiden Fällungen der Pseudocyanide waren kristallin und rein weiß. Die braune Mutterlauge der zweiten Fällung wurde nach dem Abnutschen der Kristalle weiter eingeengt und auf diese Weise noch eine dritte Fällung erhalten. Diese stellte ein grauweißes Pulver dar, das nach dem Trocknen bei 100° 28,65 g wog. Der Schmelzpunkt dieser Substanz lag bei 238°.

Durch weiteres Einengen der jeweils anfallenden Mutterlaugen wurden noch weitere Kristallisationen erhalten.

Die vierte Fällung war nur gering. Sie wog bei 100° getrocknet 2,3 g und hatte einen Schmelzpunkt von 245°.

Die Fällung 5 stellte ein stark verunreinigtes braunes Pulver dar und wog nach dem Trocknen 22,5 g.

Aus der schwarzen Mutterlauge konnte nach dem Verdampfen des Lösungsmittels weitere 23,2 g feste Substanz gewonnen werden, die aber stark verharzt war und eine schwarze Farbe zeigte.

Die verschiedenen Fällungen wurden getrennt aufgearbeitet.

Zunächst wurde der Versuch unternommen, die erste Pseudocyanidfällung durch nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton zu reinigen und womöglich weiter zu trennen.

Zu diesem Zwecke wurde 71,2 g Pseudocyanide in kochendem Aceton gelöst, filtriert und in einem Kolben das Lösungsmittel auf dem Dampfbad abdestilliert, bis sich in der Hitze ein grob kristalliner, weißer Niederschlag abzuscheiden begann. Nachdem die Fällung abgenutscht worden war, wurde noch dreimal eingeengt und auf diese Weise vier Fällungen erhalten, die nach dem Trocknen bei 100° folgende Schmelzpunkte zeigten:

Fällung	Ausbeute in g	Schmelzpunkt °C
A	27,39	230
B	19,7	228
C	8,3	226
D	10,75	198

Aus der Mutterlauge wurde noch eine fünfte Kristallisation gewonnen, die ein Gewicht von 2,3 g hatte und stark verunreinigt war.

In der Folge wurde versucht, durch vielmaliges Umkristallisieren der Fällung A aus Aceton das Pseudocyanid des Chelerythrins zu erhalten, aber die Schmelzpunkte zeigten stets eine Depression, sodaß ein reines Chelerythrinpseudocyanid nicht vorliegen konnte.

Bei langsamem Auskristallisieren der Pseudocyanide aus Aceton oder Chloroform bildeten sich große Kristalle, die — wie mit bloßem Auge beobachtet werden konnte — zwei verschiedenen Kristallsystemen angehörten, also vermutlich die Kristalle zweier verschiedener Alkaloide waren.

Eine Trennung dieser Kristalle mit der Hand erwies sich jedoch als unmöglich.

Auf dem Wege der Umkristallisation waren also keine Kristalle

mit höherem Schmelzpunkt zu erhalten. Es mußte deshalb angenommen werden, daß diese noch stark verunreinigt waren, obwohl sie eine weiße Farbe zeigten. Vielleicht war die Depression des Schmelzpunktes auch durch Anwesenheit von Mischkristallen bedingt.

Um eine nochmalige Reinigung des Pseudocyanids zu erreichen, wurde dieses in das Chlorid zurückverwandelt.

Als Hinweis für eine weitere Bearbeitung der Sanguinaria-Alkaloide sei hier bemerkt, daß es bei späteren Versuchen gelang, aus einem Gemisch der Pseudocyanide von Saguinarin und Chelerythrin, ziemlich reines Chelerythrin zu erhalten. Ohne vorherige Trennung durch fraktionierte Kristallisation konnte nahezu reines Chelerythrinpseudocyanid bei dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton gewonnen werden. Die solcher Weise erhaltene Verbindung hatte einen Schmelzpunkt 254—256° und ergab bei der Methoxylbestimmung folgende Werte:

Substanz: 4,910 mg : 5,680 mg Ag J
OCH_3 15,28%

Bei Vorliegen von völlig reinem Chelerythrinpseudocyanid errechnet sich ein Methoxylgehalt von 16,2%.

Die Alkaloide Chelerythrin und Sanguinarin unterscheiden sich in ihrer Konstitution dadurch, daß Chelerythrin zwei Methoxylgruppen enthält, die Sanguinarin nicht besitzt. Diese Methoxylgruppen sind mit Hilfe der Methode nach Zeisel bestimmbar, sodaß die dabei erhaltenen Werte Aufschluß über die Zusammensetzung eines Gemisches von Chelerythrin und Sanguinarin bieten können. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde die Methoxylbestimmung noch oft angewandt, um bei Fällungen von Sanguinarin und Chelerythrin den jeweiligen Trennungsgrad festzustellen.

Verwandlung der Pseudocyanide des Sanguinarins und Chelerythrins in die entsprechenden Chloride.

Um einen mengenmäßigen Anhaltspunkt bei der Verwandlung der Pseudocyanide in die Chloride zu haben, wurde folgender Versuch gemacht.

In einer Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Chloro-

form und 30 ccm Alkohol 96proz. wurden 2 g Pseudocyanid (Fp. 132°) in einem mit einem Rückflußkühler versehenen Kolben solange erhitzt, bis eine vollständige Lösung der Pseudocyanide eingetreten war. Anschließend wurde mit 30 ccm Wasser versetzt, worauf sich sofort ein gelber Niederschlag der Chloride des Sanguinarins und Chelerythrins bildete. Die Kristallisation der Chloride wurde abgenutscht, diese in heißem Wasser gelöst und filtriert. Die filtrierte rote, klare Lösung wurde mit Ammoniak versetzt. Es trat eine weiße Fällung ein, welche abgenutscht, mit dest. Wasser gewaschen, stark abgepreßt und bei 100° getrocknet wurde. Die Lösung des Niederschlags in Chloroform zeigte eine braune Farbe, obwohl der getrocknete Niederschlag rein weiß schien, was darauf schließen läßt, daß die ausgefallenen Basen noch verunreinigt waren.

Auf Grund dieses Ergebnisses wurde eine größere Menge Pseudocyanide in die entsprechenden Chloride zurückverwandelt.

Zu diesem Zwecke wurden 42 g weißes kristallisiertes Pseudocyanid in einer Mischung aus 350 ccm Chloroform und 250 ccm Alkohol 96proz. am Rückflußkühler zur Lösung gebracht und anschließend mit 100 ccm konz. Salzsäure versetzt. Auf Zusatz der Salzsäure trat ein sofortiger Farbumschlag ein. Die bis jetzt gelbe Lösung färbte sich intensiv rot. Nachdem 1 Stunde lang gekocht worden war, trat eine starke gelbe Fällung ein, die nach vollständigem Abkühlen der Lösung sich stark vermehrte und zu einem dicken Brei erstarrte. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht und in heißem Wasser gelöst. Die Lösung war nach dem Filtrieren blutrot, blank und gab auf Zusatz von konz. Ammoniak einen veilchenblauen Niederschlag, welcher abgenutscht wurde.

Die blaue Farbe des Niederschlags stand ganz im Gegensatz zu der weißen Fällung, die im Vorversuch unter denselben Bedingungen erhalten wurde. Das blaue Produkt, das dem Niederschlag die blaue Farbe gab, ist wohl dasselbe, das bei der ersten ammoniakalischen Fällung beschrieben wurde, jedoch nicht aufgeklärt werden konnte.

Das Filtrat der Ammoniakfällung gab mit Mayers Reagens, auf Alkaloide untersucht, keine positive Reaktion.

In der Folge wurde versucht, durch Lösen des Niederschlages

der Ammoniakfällung in verd. Essigsäure diesen von dem blauen Stoff zu trennen, wie bereits früher ein Teil der Harze auf diese Weise abgeschieden wurde. Es wurde eine rote, nach dem Filtrieren klare Lösung erhalten, die auf Zusatz von Ammoniak wieder eine blaue Fällung ergab.

Da bekannt war, daß Äther Oxydations- und Begleitprodukte der Chelidonium- und Sanguinaria-Alkaloide nur schwer löst, wurde eine Probe der essigsauren Lösung der Alkaloide in einen kleinen Scheidetrichter gebracht und mit Ammoniak gefällt. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt. An der Grenzfläche zwischen ätherischer und wäßriger Schicht schieden sich nach dem Ausschütteln blau gefärbte Massen ab, während die ätherische Lösung vollständig klar war und eine schwach gelbe Färbung zeigte.

Im Großversuch traten Schwierigkeiten auf, welche nicht vorhergesehen werden konnten. Nur ein Teil der blauschwarzen Massen schied sich an der Grenzfläche der beiden Flüssigkeiten aus, während ein anderer Teil sich im Äther löste und diesen blau färbte.

Die ätherische Schicht wurde von der wäßrigen Schicht und von den blauschwarzen Oxydationsprodukten getrennt. Nach dem vorsichtigen Abdestillieren des Äthers blieb ein grauweißer Rückstand zurück. Dieser gab nach dem Aufkochen mit Alkohol eine weißgraue kristallinie Abscheidung der Basen. Trotz mehrmaligem Umkristallisieren aus einem Chloroform-Alkohol-Gemisch, wobei die Alkaloide in wenig Chloroform gelöst wurden und dann auf Zusatz von Alkohol zur Ausscheidung kamen, blieben diese doch stets leicht grau gefärbt. Die Alkaloide konnten also nicht völlig rein erhalten werden.

Darstellung von Sanguinarinbase.

Trotz dieser mißlichen Begleitumstände wurden 8 g der schwach grauen Base in 50 ccm Chloroform gelöst, filtriert und mit einer 5proz. alkoholischen Weinsäurelösung gefällt. Es trat eine sofortige, schön gelbe Fällung ein, die abgenutscht und mit viel Äther nachgewaschen wurde. Nach dem Trocknen bei 70° hatte dieselbe ein Gewicht von 6,7 g. Hierbei wurde angenommen, daß die Stoffe, welche die Alkaloidbasen grau färbten, in Chloroform zurückblei-

ben, die reinen Tartrate dagegen sich ausscheiden würden, eine Vermutung, die nur teilweise Bestätigung fand.

Zur weiteren Reinigung und Trennung wurden die 6,70 g der gelben Tartrate in ein Kölbchen gebracht und mit so viel heißem Wasser versetzt, daß nur ein Teil des Salzes in Lösung ging. Dabei war beabsichtigt, die leicht löslichen Sanguinarinbitartratkristalle in Lösung zu bringen, während die schwerlöslichen Chelerythrinbitartratkristalle zurückbleiben sollten. Dies wurde in Anlehnung an das von Gadamer und Stichel (loc. cit.) ausgearbeitete Trennungsverfahren, das bereits erwähnt wurde, durchgeführt. Es blieb tatsächlich ein sehr hellgelb gefärbtes Salz zurück, das abgenutscht und getrocknet wurde. Dieses wurde in viel heißem Wasser gelöst, und mit Ammoniak versetzt, wobei eine schwach grau gefärbte Fällung eintrat. Aus der Farbe der Fällung war ersichtlich, daß die blaue Verunreinigung bereits zur Abscheidung gekommen war. Die Fällung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther färbte sich schwach gelb, während sich an der Berührungszone zwischen Äther und Wasser noch ganz geringe Mengen eines schwarzen Stoffes ausschieden. Nach dem Verdampfen des Äthers schied sich an den Wandungen des Gefäßes ein weißes Pulver aus, das abgenutscht, mit Äther gedeckt und bei 100° getrocknet wurde.

Bei der Feststellung des Schmelzpunktes zeigte sich bei 260° eine leichte Zersetzung, während der Schmelzpunkt scharf bei 272° lag. Verfolgt man in der Literatur die Schmelzpunkte von Sanguinarin und Chelerythrin, so muß festgestellt werden, daß diese mit großen Schwankungen angegeben werden. Bereits H. Stichel[46]) hatte beobachtet, daß der Schmelzpunkt des reinen Sanguinarins, aus alkoholfreiem Äther umkristallisiert, bei 242—243° lag, wenn die Base 5 Min. auf 225—230° gehalten und erst dann die Temperatur weiter gesteigert wurde. Bei schnellerem Erhitzen beobachtete diese Autorin mehrmals den Schmelzpunkt 266°. Auf Grund des hohen Schmelzpunktes der selbst hergestellten Base konnte angenommen werden, daß es sich dabei um reines Sanguinarin handeln würde.

Eine zu diesem Zweck durchgeführte Methoxylbestimmung lieferte folgende Werte:

---

46) Arch. d. Pharm. *262*, 496 (1924).

16,29 mg Substanz : 0,00 mg AgJ
gefunden OCH_3 0,00%

Da es sich bei der vorliegenden Substanz nur um die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin handeln konnte und die gefundene Substanz keine Methoxylgruppe besaß, war einwandfrei erwiesen, daß diese aus reinem Sanguinarin bestand. Auffallend war hierbei, daß das Sanguinarin aus einem rein gelb gefärbten Tartrat gewonnen wurde, das in der Literatur als Chelerythrintartrat beschrieben wird. Es zeigt sich somit, daß allein auf Grund der Farbe eines Tartrates von Sanguinarin und Chelerythrin nicht ohne weiteres festgestellt werden kann, um welches der beiden Alkaloide es sich dabei handelt.

Weitere Aufarbeitung des ursprünglich erhaltenen Pseudocyanidgemisches (siehe S. 43, Fällung B). 19,7 g des ursprünglich erhaltenen Pseudocyanidgemisches (Fp. 228°) wurden in heißem Aceton gelöst. Die Lösung zeigte eine gelbe Farbe. Nach dem Einengen der Acetonlösung auf dem Dampfbad bis zu einem kleinen Volumen wurde über Nacht stehen gelassen. Es schieden sich grauweiße Kristalle ab, welche auf der Nutsche gesammelt, bei 100° getrocknet, ein Gewicht von 8,8 g besaßen und einen Schmelzpunkt von 255° zeigten. Sie kamen, nach dem Schmezpunkt zu schließen, sehr nahe an das Chelerythrinpseudocyanid heran, dessen Schmelzpunkt mit 256—257° angegeben wird. Allerdings zeigte die graue Farbe der Kristalle, daß dieselben noch etwas verunreinigt waren.

Beim weiteren Einengen der Acetonlösung schieden sich nach dem Erkalten derselben wiederum Kristalle aus, die — wie bereits beschrieben — behandelt wurden. Die Ausbeute betrug 4,8 g und der Schmelzpunkt lag bei schnellem Erhitzen zwischen 250° und 255°.

Aus der nächsten Fraktion wurden 2,1 g Pseudocyanid gewonnen, deren Schmelzpunkt bei 238° lag. Aus der Mutterlauge konnte noch ein gelbes Pulver gewonnen werden, welches 0,6 g wog.

Die erste und zweite Fällung, die zusammen 13,6 g wogen, wurden in viel Aceton gelöst und in einem kleinen Rundkolben, der mit einem Scheidetrichter versehen war, solange eingeengt, bis es zu einer starken kristallinen Fällung kam. Diese wurde abgenutscht,

mit reinem Aceton zweimal nachgewaschen und bei 100° getrocknet.

Die ausgeschiedenen Kristalle wogen 8 g und zeigten bei langsamem Erhitzen einen Schmelzpunkt von 245—250° und bei schnellem Erwärmen einen solchen von 256—257°. Die Farbe war rein weiß und das Salz schön kristallin. Aus der Mutterlauge wurden weitere 3,9 g Pseudocyanid erhalten, dessen Schmelzpunkt bei schnellem Erwärmen bei 256° lag, sich also von der ersten Fällung nicht unterschied.

Die Mutterlauge wurde weggestellt, um bei einer späteren Aufarbeitung mitverwandt zu werden.

Die dritte und vierte Fällung wurden ebenfalls vereinigt und der Versuch unternommen, auch aus diesen Pseudocyaniden eine Substanz mit höherem Schmelzpunkt zu gewinnen. Die vereinigte dritte und vierte Fällung hatte ein Gewicht von 11,9 g. Diese wurde in viel Aceton gelöst und nach dem Einengen in einer großen Kristallisationsschale zur Kristallisation weggestellt.

Die erste Fraktion brachte eine Ausbeute von 6,8 g, deren Schmelzpunkt nach dem Trocknen bei 100° zwischen 254° und 256° lag, wenn genügend rasch erhitzt wurde. Die Mutterlauge wurde weggestellt, um später weiter verarbeitet zu werden.

Die erhaltenen 6,8 g waren schön weiße kristallisierte Pseudocyanide. Eine Methoxylbestimmung ergab folgenden Wert:

37,75 mg Substanz : 1,2 mg AgJ
Gefunden OCH_3 0,43%

Die Pseudocyanide wurden in zwei Teile geteilt und in zwei Arbeitsgängen, die unter A und B beschrieben sind, aufgearbeitet.

Aufarbeitung A.

Die Substanz wurde nach dem bereits beschriebenen Verfahren in das Chlorid verwandelt, dieses abgenutscht, in heißem Wasser gelöst und mit wenig verdünnter Salpetersäure versetzt, worauf eine schöne hellgelbe Fällung eintrat, die abgenutscht mit wenig dest. Wasser gedeckt, nach 8stündigem Trocknen im evakuierten Exsikkator über P_2O_5 folgende Analysenwerte lieferte:

Methoxylbestimmung: 11,42 mg Substanz: 0,00 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,00%

Aufarbeitung B.

Die Pseudocyanide wurden nach der bekannten Methode in die Chloride verwandelt und diese abgenutscht und mit wenig Wasser nachgewaschen und aus Alkohol 96proz. umkristallisiert. Die Kristalle schieden sich beim Erkalten des Alkohols in schönen gelbroten Nadeln aus.

Diese wurden abgesaugt und über P_2O_5 getrocknet. Eine Methoxylbestimmung ergab folgenden Wert:

17,20 mg Substanz: 0,00 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,00%

Die alkoholische Mutterlauge wurde weiter eingeengt und zur Kristallisation weggestellt. Es schieden sich schöne kräftige Kristallnadeln aus, die abgenutscht und über P_2O_5 getrocknet, folgenden Analysenwert lieferten:

Methoxylbestimmung: 21,39 mg Substanz: 0,00 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,00%

Aus der Mutterlauge von A und B wurden noch weitere Kristalle gewonnen, deren Methoxylbestimmung folgende Werte ergab:

21,39 mg Substanz: 0,0 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,00%

Aus den Mutterlaugen von A und B wurden nach deren Vereinigung noch weitere Kristalle gewonnen. Die Methoxylbestimmung ergab folgenden Wert:

Methoxylbestimmung: 16,10 mg Substanz: 0,00 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,00%

Aus diesen Werten folgt, daß das Pseudocyanid, aus dem die reinen Sanguinarinsalze gewonnen wurden, aus nahezu reinem Sanguinarinpseudocyanid bestanden hatte.

Außerdem geht aus der verschiedenen Farbe der Nitrate und Chloride, die alle methoxylfrei waren und somit aus reinem Sanguinarin bestanden, hervor, daß man auf Grund der Farbe keinen Schluß auf die Reinheit dieser Salze ziehen kann und daß die Sanguinarinsalze eine genau so gelbe Farbe wie die Chelerythrinsalze besitzen können.

Weiter geht hervor, daß es möglich ist, bereits nach wenigen Um-

kristallisationen aus Aceton ein nahezu methoxylfreies Pseudocyanid zu bekommen. Voraussetzung hierfür ist die Kristallisation der Pseudocyanidfällung aus Aceton, wobei die ersten Fraktionen der Fällung auf Chelerythrin und die folgenden auf Sanguinarin verarbeitet werden. Methoxylbestimmungen, die mit den einzelnen Fraktionen durchzuführen sind, geben darüber Aufschluß, ob das betreffende Kristallisat auf Chelerythrin oder Sanguinarin verarbeitet werden kann. Dies ist besonders wichtig bei den mittleren Fraktionen, da bei ihnen die Möglichkeit einer Mischung zuerst gegeben ist.

Hier ist besonders zu erwähnen, daß es Cadamer und Stichel (loc. cit.) nicht gelang, den Methoxylgehalt einer Mischung aus Chelerythrin- und Sanguinarinpseudocyanid unter 4% herabzudrücken, obwohl die Substanz etwa 100mal umkristallisiert wurde.

Vielleicht lag bei den eigenen Untersuchungen ein günstiges Mischungsverhältnis der Pseudocyanide des Sanguinarins und Chelerythrins vor, sodaß eine weitgehende Trennung der beiden Alkaloide schon nach wenigen Umkristallisationen möglich war. Dagegen muß bei Gadamer und Stichel ein ungünstiges Mischungsverhältnis vorgelegen haben, weshalb sie nicht zum Ziele kamen.

Eine Parallele zu dieser Feststellung wurde bei der fraktionierten Kristallisation der Nitrate des Sanguinarins und Chelerythrins gefunden.

Nach den Angaben von Späth und Kuffner[47]) ist es möglich, evtl. nur bei günstigen Mischungsverhältnissen durch fraktionierte Kristallisation der Nitrate des Sanguinarins und Chelerythrins diese voneinander zu trennen. Die Trennung verläuft nicht quantitativ und es ist nicht möglich, auf diesem Wege zu reinem Chelerythrin zu kommen, wogegen reines Sanguinarin erhalten werden kann. Das Sanguinarinnitrat, welches schwerer löslich ist als Chelerythrinnitrat, kristallisiert zuerst aus, während in der Mutterlauge Chelerythrin angereichert wird.

Durch vielmaliges Umlösen einer in der Hauptsache aus Sanguinarin bestehenden Kristallisation der Nitrate kann methoxylfreies Sanguinarin, d. h. reines Sanguinarin gewonnen werden.

47) B. *64*, 1125 (1931).

Die eigenen Versuche wurden so durchgeführt, daß die Alkaloide in heißem Wasser gelöst wurden. Nach dem Filtrieren der Lösung kristallisierten die Nitrate in langen Nadeln aus. Die auskristallisierten Alkaloide wurden abgenutscht, bei 70—80° getrocknet und anschließend zur Wägung gebracht.

In Arbeit genommen wurden 32,5 g aus Pseudocyaniden durch Umfällen gewonnene Nitrate des Sanguinarins und Chelerythrins. Die Substanz wurde mit C_7 bezeichnet. Die Methoxylbestimmung lieferte folgenden Wert:

21,51 mg Substanz: 9,17 mg AgJ
gefunden: OCH_3 5,63%

Die Kristalle wurden in heißem Wasser gelöst, filtriert und zur Kristallisation weggestellt. Ausbeute: G_8 22,25 g.

Methoxylbestimmung: 7,49 mg Substanz: 3,31 AgJ
gefunden: OCH_3 5,84%

Auf Grund der letzten Methoxylbestimmung muß festgestellt werden, daß durch die Umkristallisation keine Verminderung des Methoxylgehaltes eingetreten ist. Vielmehr liegt das Ergebnis über dem der ersten Bestimmung. Da sich beide Werte in engen Grenzen bewegen, muß diese Unstimmigkeit durch die Analyse erklärt werden, da beide Werte innerhalb der erlaubten Fehlergrenze liegen.

Die Substanz G_8 wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute: G_9 15,85 g.

Methoxylbestimmung: 24,79 mg Substanz: 6,01 mg AgJ
gefunden: OCH_3 3,20%

Substanz G_9 wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute: G_{10} 12,35 g.

Methoxylbestimmung: 21,69 mg Substanz: 4,55 mg AgJ
gefunden: OCH_3 2,77%

Substanz G_{10}, aus heißem Wasser umkristallisiert, ergab eine Ausbeute von G_{11} 10,05 g.

Methoxylbestimmung: 26,00 mg Substanz: 4,07 mg AgJ
gefunden: OCH_3 2,07%

Durch Umkristallisieren von Substanz G_{11} wurden 8,30 g Nitrate erhalten.

Methoxylbestimmung von G_{12}: 36,04 mg Subst.: 4,39 mg AgJ
gefunden: OCH_3 1,61%

Substanz G_{12}, aus heißem Wasser umkristallisiert, lieferte eine Ausbeute von 5,60 g.

Methoxylbestimmung von G_{13}: 28,82 mg Subst.: 2,61 mg AgJ
gefunden: OCH_3 1,20%

Substanz G_{13} wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute G_{14}: 3,5 g.

Methoxylbestimmung: 30,00 mg Substanz: 1,86 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,83%

Substanz G_{14}, aus heißem Wasser umkristallisiert, ergab eine Ausbeute von G_{15} 2,7 g (Subst. löst sich schwer)

Methoxylbestimmung: 15,41 mg Substanz: 0,70 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,60%

Substanz G_{15} ergab nach der Umkristallisation aus heißem H_2O eine Ausbeute von G_{16}: 2,3 g

Methoxylbestimmung: 33,91 mg Substanz: 2,40 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,55%

Die Vermutung von Späth und Kuffner, daß das Nitratgemisch von Sanguinarin und Chelerythrin evtl. nur unter günstigen Mischungsverhältnissen schon nach wenigen Umkristallisationen methoxylfrei und damit frei von Chelerythrin erhalten werden kann, wurde bestätigt.

Auch ein Gemisch der Chloride des Sanguinarins und Chelerythrins wurde auf die Möglichkeit untersucht, durch fraktionierte Kristallisation in die beiden Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin getrennt zu werden. Dieser Weg ist ebenfalls gangbar, wie aus folgenden Daten hervorgeht.

Eine Mischung von Sanguinarin- und Chelerythrinchlorid, die 18,17 g wog, ergab bei der Methoxylbestimmung folgenden Wert:

27,85 mg Substanz: 13,20 mg AgJ
gefunden: OCH_3 6,26%

Die Substanz wurde in heißem Wasser gelöst und zur Kristalli-

sation beiseite gestellt. Nach dem Erkalten der Lösung wurde abgenutscht. Der getrocknete Nutschenrückstand wog 13 g und die Methoxylbestimmung lieferte folgenden Wert:

25,94 mg Substanz: 4,91 mg AgJ
gefunden: OCH_3 2,50%

Die Mutterlauge wurde stark eingeengt und nach dem Erkalten aus ihr rote Kristalle gewonnen, die abgenutscht und getrocknet, 1,89 g wogen. Auch von dieser Substanz wurde eine Methoxylbestimmung gemacht.

10,38 mg Substanz: 10,24 mg AgJ
gefunden: OCH_3 13,03%

Aus diesen beiden letzten Bestimmungen ist ersichtlich, daß schon nach einer Umkristallisation der Chloride eine weitgehende Trennung eingetreten ist.

Aus der letztgenannten Substanz, welche in der Hauptsache aus Chelerythrin besteht, kann durch Verwandlung in das Pseudocyanid und durch Umkristallisation desselben aus Aceton ohne Schwierigkeiten reines Chelerythrinpseudocyanid gewonnen werden.

Die andere Substanz, in welcher Sanguinarin angereichert war, und die nur noch 2,5% Methoxyl aufwies, wurde durch Umkristallisation weiter gereinigt. Es wurden hierbei drei Fraktionen erhalten, deren Methoxylbestimmung die folgenden Werte lieferte:

Kristallisat 1. 4,112 mg Substanz: 0,220 mg AgJ
gefunden: OCH_3 0,71 %
Kristallisat 2. 4,006 mg Substanz: 0,478 mg AgJ
gefunden: OCH_3 1,58 %
Kristallisat 3. 3,890 mg Substanz: 2,052 mg AgJ
gefunden: OCH_3 6,97 %

Durch mehrmaliges Umkristallisieren von Kristallisat 1 war es möglich zu methoxylfreiem, d. h. reinem Sanguinarin zu kommen.

Durch Umkristallisation eines Gemisches der Chloride des Sanguinarins und Chelerythrins aus einer Mischung von Alkohol (96-proz.) und Wasser (1 : 1) wurden ähnliche Ergebnisse erhalten.

Die Tatsache, daß durch fraktionierte Kristallisation der Chloride eine weitgehende Trennung der beiden Alkaloide erreicht wird, ist

insofern von Bedeutung, als bei der Verwandlung der Pseudocyanide stets zuerst das Chlorid hergestellt wird und dieses direkt durch Umkristallisation getrennt werden kann, ohne daß man es vorher in das Nitrat verwandeln muß.

Bei all diesen Umkristallisationen wurden stets kleine Mengen von Begleitstoffen festgestellt, die bei der Verwandlung der Salze in die reinen Basen diesem meist eine Farbe verliehen, während die ganz reinen Basen rein weiß sind.

Durch Fällung von Sanguinarin und Chelerythrin mit Ammoniak oder Kalilauge und anschließendes Ausschütteln der Fällung mit einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Äther, kann man die beiden Alkaloide leicht aufnehmen. Die Lösung ist meist noch durch Farbstoffe verunreinigt und kann mittels Filtration durch eine 5 cm hohe Aluminiumoxydschicht leicht gereinigt werden. Aus dieser Lösung können dann die reinen Basen entweder direkt auskristallisiert oder mit verdünnten Säuren ausgeschüttelt werden. Eine Probe der blutroten Chloridlösung der auf diese eben beschriebene Weise behandelten Alkaloide gibt auf Zusatz von Ammoniak eine schneeweiße Fällung, welche zeigt, daß alle Schmutz- und Farbstoffe ausgeschieden sind. Aus dieser reinen Lösung kann man durch fraktionierte Kristallisation die Chloride trennen.

Da bei der Aufarbeitung des sauren Extraktes die Alkaloide nicht in zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden konnten, wurde versucht, durch Aufarbeitung eines auf alkalischem Wege hergestellten Extraktes zu günstigeren Ergebnissen zu gelangen.

Aufarbeitung von Radix Sanguinariae.

Alkalische Extraktion.

3,5 kg grob gepulverte Blutwurzel wurden mit 1,2 Liter 30proz. Natronlauge und so viel Wasser versetzt, daß eine mazerationsfähige Masse entstand. Dann wurde 6mal mit so viel Chloroform extrahiert, daß das Chloroform das Extraktionsgut gerade bedeckte. Nach 1 bis 2tägigem Stehen wurde abgesaugt und von neuem mazeriert. Die vereinigten Chloroformauszüge ergaben nach dem Abdestillieren des Hauptteils des Chloroforms schmierige, schwarze Massen, die auf große Bleche ausgestrichen wurden, um eine große Oberfläche zu schaffen. Im Vakuumtrockenschrank wurden die letzten Reste des Chloroforms entfernt, sodaß schließlich eine grauschwarze, pulverisierbare Masse zurückblieb. Aus der in Arbeit genommenen Wurzelmenge wurden 225 g Trockenextrakt gewonnen. Auf die Wurzel umgerechnet, entspricht dies einem Extraktgehalt von 6,43%.

Von diesen 225 g Rohextrakt wurden 150 g in 30proz. Essigsäure gelöst und anschschließend mit viel Wasser verdünnt. Es schied sich ein brauner, harzartiger, unlöslicher Rückstand aus. Die rote filtrierte Lösung gab auf Zusatz von 25proz. Ammoniak im Überschuß eine starke, grau gefärbte Fällung, die auf der Nutsche gesammelt wurde. Nach den bisherigen Kenntnissen bestand diese aus Sanguinarin, Chelerythrin sowie geringen Mengen Protopin.

Der noch feuchte Nutschenrückstand wurde in einem Scheidetrichter gebracht und mit Chloroform solange ausgeschüttelt, bis eine Probe der Chloroformlösung nach dem Verdunsten des Chloroforms, in verd. Schwefelsäure aufgenommen, mit Mayers Reagens keine Fällung mehr ergab. Die wäßrige Lösung, welche beim Ausschütteln des noch feuchten Niederschlags mit Chloroform entstand, wurde mit dem Filtrat aus der Ammoniakfällung vereinigt, das auf α- und β-Allokryptopin sowie auf Protopin untersucht wurde.

Wie bereits erwähnt, wurde bei der Fällung der essigsauren Lösung der Alkaloide mit Ammoniak ein Filtrat erhalten. Die Filtratmenge betrug 15 Liter. Diese wurden im Kreislaufverdampfer auf 4 Liter eingeengt, nachdem zuvor schwach angesäuert worden war,

damit die Alkaloide in der Lösung als Salze vorlagen und daher beim Einengen und Erwärmen der Flüssigkeit weniger angegriffen werden konnten, als wenn sie als reine Basen vorgelegen hätten und im alkalischen Medium erhitzt worden wären. Nach dem Einengen der Lösung und starkem Alkalisieren mit Ammoniak wurde solange mit Chloroform ausgeschüttelt, als das Chloroform noch gelb gefärbt war und eine Probe desselben nach dem Verdampfen keinen merklichen Rückstand hinterließ. Hierzu waren 8 Ausschüttelungen nötig und es wurden dabei im gesamten 15 Liter Chloroform verbraucht. Die Chloroformlösung wurde mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad das Chloroform bis zu einem geringen Rest abdestilliert. Die restliche Chloroformlösung wurde in eine Kristallisationsschale gegossen und diese dem freien Verdunsten überlassen. Der Rückstand bestand aus einer schwarzen Schmiere, die erst nach mehrmaligem Lösen in Essigester zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die abgesaugten Kristalle wogen 7,2 g.

Die schwarze Mutterlauge wurde zur weiteren Kristallisation beiseite gestellt, aber es wurden nur noch geringe Mengen neuer Kristalle erhalten.

Darstellung und Trennung von Protopin und α- und β-Allokryptopin.

Da es sich bei den 7,2 g Kristallen, die aus der Chloroformausschüttelung des ammoniakalischen Filtrats der Sanguinaria-Alkaloidfällung erhalten wurden, nur um die Alkaloide Protopin, sowie α- und β-Allokryptopin handeln konnte, wurde versucht, diese Alkaloide zu reinigen und zu trennen.

Zuerst wurden diese Kristalle noch mehrmals aus Essigester umkristallisiert, dann in verd. Essigsäure gelöst, filtriert und diese Lösung mit Ammoniak versetzt. Es trat eine beträchtliche Fällung ein, die nur durch Protopin hervorgerufen werden konnte, da — wie bekannt — α-und β-Allokryptopin mit Ammoniak nicht fällbar sind. Außerdem wurde nur soviel Ammoniak zugesetzt, daß die Lösung nur schwach alkalisch reagierte. Damit sollte erreicht werden, daß kein Protopin in der ammoniakalischen Flüssigkeit sich lösen konnte.

Der Niederschlag der Ammoniakfällung wurde abgenutscht, mit dest. Wasser nachgewaschen, gut abgesaugt und schließlich in einer Mischung aus Alkohol und Essigester im Verhältnis 1 : 1 in der Wärme gelöst und zur Kristallisation weggestellt. Aus dieser Lösung wurden große Kristalle gewonnen, die nach zweimaligem Umkristallisieren rein weiß waren und den Schmelzpunkt des reinen Protopins zeigten. Ausbeute 2,5 g.

Das Filtrat der Ammoniakfällung wurde auf α- und β-Allokryptopin aufgearbeitet. Zu diesem Zwecke wurde dieses im Seifert-Apparat stark eingeengt, alkalisiert und dann mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb eine gelbe Schmiere zurück, aus der nach dem Umkristallisieren aus Essigester monokline Prismen kristallisierten, die bei 159° schmolzen, wie dies von α-Allokryptopin bekannt ist. Auch geringe Mengen βAllokryptopin konnten gewonnen werden. Die beiden Kristallformen konnten durch manuelle Auslese leicht voneinander getrennt werden.

Darstellung der restlichen Sanguinaria-Alkaloide.

Im Anschluß an die Aufarbeitung des ammoniakalischen Filtrates wurde die Lösung des Alkaloidniederschlages in Chloroform auf die restlichen Alkaloide verarbeitet.

Die Chloroformlösung der Alkaloide zeigte eine braunschwarze Farbe und ihre Flüssigkeitsmenge betrug 2 Liter.

In der Folge wurde versucht, die harzigen und sonstigen Begleitstoffe der Alkaloide aus der Chloroformlösung auszuscheiden, indem letztere durch eine mit Aluminiumoxyd Merck gefüllte Röhre filtriert wurde. Die Höhe der Aluminiumoxydschicht betrug 56 cm und ihr Durchmesser 6,2 cm.

An der Oberfläche der Aluminiumoxydschicht konnte die Adsorption von schwarzen Stoffen beobachtet werden. Unterhalb dieser etwa 5 cm breiten Schicht trat eine gelbe Zone auf, die erst wenig breit war und schnell nach unten wanderte. Nachdem der obere Rand der gelben Schicht etwa 25 cm tief gewandert war, bewegte sich dieser nur noch sehr langsam, während der untere Rand der Zone ständig tiefer und tiefer wanderte, wodurch ein stetiges Breiterwerden der gelben Zone bedingt war.

Die ersten durchlaufenden Anteile waren farblos und ergaben, mit Mayers Reagens auf Alkaloide geprüft, keine Fällung.

Aber bald traten erst hellgelb gefärbte, sehr bald in dunkel rotbraun übergehende und schließlich wieder langsam heller werdende Adsorbate auf, die mit Mayers Reagens geprüft, eine starke Fällung zeigten.

Hier und bei einer Reihe späterer Versuche mußte festgestellt werden, daß die bei der Adsorption hellgelb abfließenden Lösungen der Alkaloide in Chloroform nach kurzem Stehen an der Luft stark nachdunkelten. Dasselbe konnte bei Lösungen der Pseudocyanide in Aceton beobachtet werden, die ebenfalls durch eine mit Aluminiumoxyd gefüllte Röhre filtriert wurden. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Nachdunkelung um einen oxydativen Vorgang.

Nachdem der letzte Teil der Chloroformlösung der Alkaloide eben von der Aluminiumoxydschicht aufgenommen worden war, wurden 2½ Liter reines Chloroform zum Nachwaschen aufgegossen und anschließend noch mit 1 Liter 96proz. Alkohol nachgewaschen.

Die ersten abfließenden Anteile waren — wie bereits erwähnt — farblos und enthielten keine Alkaloide.

Als die Chloroformlösung gelb abzufließen begann, wurde zweimal je 1 Liter des Filtrats fraktioniert aufgefangen, als Adsorbate I und II bezeichnet und bis zur späteren Aufarbeitung zur Seite gestellt.

Die späteren Anteile wurden vereinigt und im folgenden als Adsorbat III bezeichnet. Sie waren dunkel gefärbt.

Darstellung von Sanguinarin und Chelerythrin.

Da aus der Literatur bekannt ist, daß die Bitartrate des Sanguinarins und Chelerythrins eine gelbe bis rote Farbe zeigen, schien es möglich, die in der Chloroformlösung befindlichen Alkaloide mittels einer alkoholischen Tartratlösung nachzuweisen und evtl. zu fällen.

Auf Zusatz einer sehr verdünnten alkoholischen Weinsäurelösung (0,66 g d-Weinsäure auf 100 g Alkohol 96proz.) zu einer kleinen Probe der Chloroformlösung, trat eine geringe, weiße Fällung ein,

die auf Zusatz von weiterem Fällungsmittel gelb und später rot wurde. Dieses Verhalten berechtigte zur Annahme, daß die weiße Fällung durch Zusatz der alkoholischen Weinsäurelösung zu der Chloroformlösung hervorgerufen wurde.

Um diese Frage zu klären, wurde ein Blindversuch gemacht, indem zu derselben Menge reinen Chloroforms dieselbe Menge alkoholischer Weinsäurelösung hinzugefügt wurde. Da keine Fällung eintrat, konnte angenommen werden, daß die beobachtete weiße kristalline Fällung nicht durch auskristallisierte Weinsäure, sondern durch ein Tartrat hervorgerufen wurde. Da α- und β-Allokryptopin bereits ausgeschieden waren, konnte es sich bei der weißen Fällung nur um einen Teil des Protopins handeln, der sich in der ammoniakalischen Lösung nicht gelöst hatte.

Die auf weiteren Zusatz von Weinsäurelösung ausfallenden gelben Tartrate wurden als Chelerythrintartrat und die spätere orange gefärbten Tartrate als Sanguinarin- bzw. eine Mischung von Sanguinarin- und Chelerythrinbitartrat angesehen.

In einem Kleinversuch wurde nun festgestellt, welche Mengen alkoholischer Weinsäurelösung zur Fällung der einzelnen Tartratfraktionen notwendig sind. In einem Rundkolben wurde 10 ccm des Adsorbates I gebracht und mit einer 0,66proz. Weinsäurelösung titriert. Die Weinsäurelösung wurde so hergestellt, daß 0,66 g Weinsäure durch Zusatz von 96proz. Alkohol auf 100 g gebracht und in diesem gelöst wurden.

Während die alkoholische Weinsäurelösung langsam tropfenweise zufloß, wurde ständig geschüttelt. Es fiel dabei ein weißes Salz aus. Bald schieden sich gelbe Salze aus, die sich beim kräftigen Umschütteln wieder lösten und entfärbten. Als sich die gelben Fällungen auch nach längerem Schütteln nur noch sehr schwer lösten, wurde abgenutscht und die Fällung beiseite gestellt.

Zur Fällung des weißen Salzes waren 10 ccm der alkoholisch-weinsauren Lösung verbraucht worden. Dies entspricht, auf den Weinsäuregehalt umgerechnet, 0,066 g Weinsäure.

Nach weiterem Zusatz des Fällungsmittels trat eine rein gelbe Fällung ein, die abgenutscht wurde, bevor Fällung und Lösungsmittel eine orange bis rote Farbe annahm. Zur Fällung des rein gelben Salzes waren 30 ccm der alkoholisch weinsauren Lösung

verbraucht worden. Auf reine Weinsäure umgerechnet entspricht dies 0,132 g.

Auf weiteren Zusatz der Weinsäurelösung wurde ein orangerote Fällung erhalten, die sich durch Einengen des Lösungsmittels noch etwas vermehrte. Abgenutscht und getrocknet zeigte die Substanz ebenfalls eine orangerote Farbe.

Weiterhin wurde der Versuch unternommen, festzustellen, ob es möglich wäre, die verdünnte 0,66proz. weinsaure Lösung durch eine 6,6proz. zu ersetzen, wenn mit der verdünnten Lösung bereits festgestellt worden war, wie viel reine Weinsäure zur Fällung der einzelnen Fraktionen notwendig ist. Es zeigte sich hierbei:

1. daß auf Zusatz der 6,6proz. Lösung sofort eine klumpige, gelbe Ausscheidung eintrat. Dieser Fehler konnte behoben werden, indem sehr schnell geschüttelt wurde, während das Fällungsmittel langsam zutropfte und so für eine sofortige Verteilung desselben in der Chloroformlösung Sorge getragen wurde.
2. daß mit bedeutend weniger Lösungsmittel ausgekommen werden konnte und daß die Ausfällung dadurch quantitativer verlief.

In einem größeren Versuch wurden zu 990 ccm des Adsorbates I in feinem Strahl 100 ccm einer 6,6proz. alkoholischen Weinsäurelösung gegeben. Für eine rasche Verteilung des Fällungsmittels wurde dadurch gesorgt, daß ein Rührwerk eingebaut wurde, welches durch sehr schnelles Rühren eine sofortige Verteilung des Lösungsmittels bewirkte. Es wurde ein weißer, nach dem Abfiltrieren gelblicher, kristalliner Niederschlag erhalten, der nach dem Trocknen 7,2 g wog.

Dieser Niederschlag wurde auf Protopin untersucht. Eine Probe des Niederschlags löste sich leicht in Wasser. Auf vorsichtige Zugabe von Ammoniak und Kalilauge trat keine Fällung ein. Dieses Verhalten des Niederschlages war sehr verdächtig, weshalb mit dem für Alkaloide sehr empfindlichen Mayers Reagens geprüft wurde. Eine schwefelsaure Lösung des Niederschlags wurde mit Mayers Reagens versetzt, worauf keine Fällung eintrat. Auch auf Zusatz anderer bekannter Alkaloidfällungsmittel trat weder Fällung noch

Trübung ein. Es konnte sich folglich bei der weißen Fällung nur um Weinsäure handeln, was eine Schmelzpunktbestimmung bestätigte.

Eine Nachprüfung zeigte, daß eine Lösung von Chelerythrin und Sanguinarin oder eine Mischung beider Alkaloide in Chloroform das Lösungsvermögen für Weinsäure herabsetzt und es deshalb in einer Lösung dieser Alkaloide in Chloroform früher zur Ausscheidung von Weinsäure kommt, als wenn diese reinem Chloroform zugesetzt wird.

Auf weiteren Zusatz von 200 g der 6,6proz. alkoholischen Weinsäurelösung zu Adsorbat I wurde unter denselben Versuchsbedingungen ein gelbes Salz gefällt, das abgenutscht und im Schwefelsäureexsikkator getrocknet wurde. Nach dem Trocknen hatte die Fällung ein Gewicht von 50 g.

Bei der Trocknung der Fällung erwies sich der Schwefelsäureexsikkator als unangebracht, da die Chloroform- und Alkoholanteile nur langsam adsorbiert wurden. Die Trocknungsdauer konnte bedeutend verkürzt werden, wenn im Vakuumtrockenschrank bei etwa 60° getrocknet wurde.

Eine mit dieser Fällung durchgeführte Methoxylbestimmung lieferte folgende Werte:

16,91 mg Substanz: 7,51 mg AgJ
gefunden: OCH_3 5,87%

Das Filtrat war nach dem Abnutschen der ersten gelben Fällung noch rein gelb. Auf Zusatz von weiteren 50 ccm der Weinsäurelösung trat eine neue Fällung ein. Diese war nach dem Abnutschen und Trocknen rotgelb und wog 3,2 g. Auch von dieser Substanz wurde eine Methoxylbestimmung angefertigt.

23,72 mg Substanz: 11,38 mg AgJ
gefunden: OCH_3 5,78%

Auf Zusatz von weiteren 50 ccm der alkoholischen Weinsäurelösung schied sich nichts mehr aus. Die Lösung wurde deshalb in eine große Kristallisationsschale gebracht und das Lösungsmittel aus dem Wasserbade langsam abgedampft. Hierbei bildeten sich bereits in der Wärme rote Kristalle, die sich später zu kompakteren Formen vereinigten.

Nach dem Erkalten und vollständigen Auskristallisieren wurde abgenutscht. Es wurde dabei eine klebrige, rote Masse erhalten, die ein Gewicht von 11,7 g hatte. Eine mit dieser Substanz durchgeführte Methoxylbestimmung lieferte folgenden Wert:

28,94 mg Substanz: 10,22 mg AgJ
gefunden: OCH_3 4,67%

Aus dem Filtrat dieser Fällung wurde schließlich noch ein roter, klebriger Rückstand gewonnen, der nach dem Trocknen bei 70° im Vakuumtrockenschrank 4,0 g wog. Von dieser Substanz wurde ebenfalls eine Methoxylbestimmung gemacht.

45,75 mg Substanz: 10,97 mg AgJ
gefunden: OCH_3 3,71%

Wie aus der Strukturformel der Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin hervorgeht, besitzt Sanguinarin keine, Chelerythrin dagegen zwei Methoxylgruppen. Wenn von den Bitartraten des Sanguinarins und Chelerythrins Methoxylbestimmungen gemacht werden, entsprechen 0,00% OCH_3 100proz. reinem Sanguinarin und 14,67% OCH_3 100proz. reinem Chelerythrin. Aus den zwischen Null und 14,67% gelegenen Werten für den Methoxylgehalt der Bitartrate des Sanguinarins und Chelerythrins kann man jeweils den Prozentgehalt einer Mischung beider Alkaloide berechnen. Aus den Methoxylbestimmungen der einzelnen Fraktionen geht hervor, daß der Methoxylgehalt von 5,87% OCH_3 langsam auf 3,17% OCH_3 fällt, oder, was gleichbedeutend ist, daß der Gehalt der Mischung an Chelerythrin von 39% im Verlauf der Fällung auf 28,6% sinkt. Die ursprüngliche Annahme, die Alkaloide Chelerythrin und Sanguinarin durch fraktionierte Fällung aus Chloroform zu trennen, erwies sich als undurchführbar, wobei nicht gesagt sein soll, daß bei einem eingehenden Studium der Konzentrationsverhältnisse eine Trennung oder zum mindesten eine Anreicherung des einen oder anderen Alkaloides nicht doch möglich ist.

Bei dem weiteren Versuch, die Alkaloide mit Hilfe einer alkoholischen Weinsäurelösung getrennt zu fällen, zeigt schon ein Vorversuch, daß diese nahezu quantitativ ausfallen. Zuerst wurde eine rein gelbe Fällung erhalten, die bei 70° getrocknet wurde. Von dieser Substanz wurde eine Methoxylbestimmung gemacht.

17,72 mg Substanz: 7,55 mg AgJ
gefunden: OCH_3 5,63%

Bei der weiteren Fällung trat ein rotgelbes Salz auf, welches ebenfalls abgenutscht, mit Äther gewaschen und bei 70° getrocknet wurde. Eine mit dieser Substanz durchgeführte Methoxylbestimmung lieferte folgenden Wert:

17,85 mg Substanz: 10,51 mg AgJ
gefunden: OCH_3 7,78%

Auch in diesem Falle konnten keine eindeutige Trennung der Alkaloide Chelerythrin und Sanguinarin erhalten werden. Auch die Farbe der Tartrate ließ keinen Schluß auf ihre Zusammensetzung zu. Es mußte vielmehr festgestellt werden, daß die Farbe der Salze weitgehend durch die Konzentration des Fällungsmittels bedingt war.

Bei der Aufarbeitung von Adsorbat II wurden nur noch geringe Mengen Alkaloide erhalten, die ebenfalls als Tartrate gefällt werden konnten.

Die Vermutung, durch direkte Fällung der Alkaloide mittels Weinsäure aus einem organischen Lösungsmittel eine weitgehende Reinigung und Trennung herbeiführen zu können, erwies sich somit als undurchführbar.

Darstellung von Oxysanguinarin.

In dem dunkelbraun aussehenden Adsorbar III hatte sich im Gegensatz zu Adsorbat I und II eine Kristallisation gebildet, ohne daß das Lösungsmittel zuvor eingeengt werden mußte. Vielleicht wurde die Kristallisation auch dadurch begünstigt, daß zuletzt mit Alkohol nachgewaschen worden war, denn es wurde später festgestellt, daß diese Kristalle sich in Chloroform verhältnismäßig leicht lösen und durch Zusatz von Alkohol zu der Chloroformlösung zur Ausfällung gebracht werden können. Auch ist es möglich, daß der Alkohol, in welchem diese Substanz nur schwer löslich ist, durch Verdrängen des Chloroforms in der Adsorptionsröhre zur konzentrierten Lösung dieser Kristalle beitrug, die sich dann später wieder ausschieden.

Die unbekannten Kristalle lagerten sich zu charakteristischen Wolken zusammen. Im mikroskopischen Bild zeigten diese farblosen, langgestreckten, derben Kristalle eine nadelförmige Struktur und abfiltriert hatten sie eine silbergraue Farbe.

Beim weiteren Einengen des Adsorbates III trat eine vermehrte Kristallbildung ein, die beim Abkühlen der Lösung weiter zunahm.

Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform (man löst in heißem Chloroform, filtriert, engt stark ein und läßt erkalten) wurden die Kristalle in reiner Form in Bezug auf ihre Färbung erhalten. Auch lösten sie sich farblos in Chloroform. Die Ausbeute betrug 0,67 g.

Bei einer anderen Aufarbeitung eines auf alkalischem Wege hergestellten Extraktes aus Sanguinariawurzel wurden ebenfalls die bereits beschriebenen, bis jetzt unbekannten Kristalle an einer anderen Stelle gefunden. Als Ausgangsmaterial diente hierbei ein alkalischer Extrakt aus der Blutwurzel. Nachdem ein großer Teil des Harzes durch Verdünnen des in Eisessig aufgelösten Extraktes mit Wasser zur Ausscheidung gebracht worden war, wurden in der sauren Lösung die Alkaloide mit Ammoniak gefällt, soweit diese mit Ammoniak fällbar sind. Die Fällung wurde abgenutscht, im Vakuumtrockenschrank getrocknet und anschließend in 5proz. Salzsäure gelöst. Die braunen, harzartigen, in 5proz. Salzsäure unlöslichen Massen wurden abfiltriert und in dem roten Filtrat nach dem Abstumpfen mit Alkali, Sanguinarin und Chelerythrin als Pseudocyanide gefällt. Die abgenutschte Fällung war nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank grau gefärbt. Nach dem Lösen der Pseudocyanide in Chloroform wurde versucht, diese Lösung durch Adsorption an Aluminiumoxyd von den begleitenden Harzen, welche die Chloroformlösung schwarz färbten, zu befreien. In der Folge wurden 179 g Pseudocyanid in 2 Liter Chloroform gelöst und durch eine mit Aluminiumoxyd Merck gefüllte Röhre filtriert. Die Höhe der Aluminiumoxydschicht betrug 35 cm und der Durchmesser 6 cm lichte Weite. Beim Einengen der gelb gefärbten Filtrate, welche beim Stehen an der Luft bald nachdunkelten, traten die bereits beschriebenen silberglänzenden Kristalle auf. Die Lösungen wurden durch Abdestillieren des Lösungsmittels auf dem Wasserbade stark eingeengt. Bevor die Pseudocyanide auszukristallisieren

begannen, wurde die Kristallisation abfiltriert und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform gereinigt. Die Ausbeute betrug 1,92 g. Wahrscheinlich läßt sich die Ausbeute stark erhöhen, wenn man den alkalischen Extrakt aus der Blutwurzel direkt in Chloroform löst und an einer mit Aluminiumoxyd beschickten Röhre adsorbiert. Man wäscht dann mit Chloroform und zum Schluß mit Alkohol und kann dann durch Einengen der Filtrate die unbekannte Substanz gewinnen.

Die Kristalle sind gut löslich in Chloroform, weniger gut löslich in Äther, Aceton, Pyridin, Benzol, Dioxan sowie 96proz. Alkohol. Die Substanz kann deshalb aus einer Chloroformlösung durch Zusatz der letztgenannten organischen Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht werden.

Soweit festgestellt werden konnte, lösen sich die Kristalle sowohl in konzentrierten, wie auch verdünnten Säuren nicht, auch dann nicht, wenn erhitzt wird.

Diese Feststellung könnte allerdings insofern zu einem Mißverständnis führen, als bei den Angaben über die Aufarbeitung der unbekannten Substanz mehrmals eine saure klare Lösung vorgelegen hat, in welcher die unbekannte Substanz enthalten sein mußte. Diese Feststellung, die an und für sich einen Widerspruch darstellt, ist wohl dadurch zu erklären, daß die Harze und andere Begleitstoffe sowie die Alkaloide selbst unter Umständen als Lösungsvermittler wirken, und daß erst nach Ausscheiden dieser Stoffe die Substanz in saurem Medium unlöslich wird.

Bei dem Versuch, den Stoff in verdünnter, heißer Salzsäure und und Essigsäure zu lösen, wurde abfiltriert und in dem Filtrat mit Mayers Reagens auf Alkaloide geprüft. Es wurde jedoch keine Fällung, noch die geringste Trübung erhalten.

In verdünnten Laugen ist die unbekannte Substanz ebenfalls unlöslich.

Der Schmelzpunkt lag nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform und nach Sublimation im Hochvakuum zwischen 360 und 361° bei Verwendung eines Vakuumröhrchens.

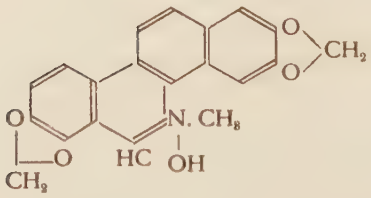
Wird eine geringe Menge der unbekannten Substanz auf einen Nickelspatel gebracht, so kann bei vorsichtigem Erwärmen desselben das Schmelzen und Verbrennen der Substanz beobachtet wer-

den. Da nach dem Glühen des Spatels kein Rückstand zurückblieb, war sicher, daß es sich um eine rein organische Substanz handeln mußte und daß auch kein Metallsalz einer solchen vorgelegen haben konnte.

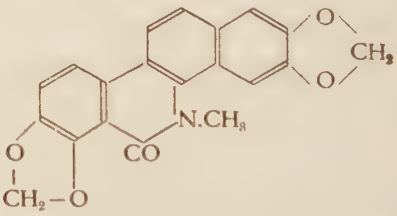
Über die Konstitution dieser unbekannten Substanz wurde in einer Veröffentlichung, die in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft erschien, von Ernst Späth[48]) und Mitarbeitern berichtet. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen hier nochmals kurz mitgeteilt werden.

Da die Sanguinaria-Alkaloide unter sich nahe verwandt sind, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei dem neu gefundenen Stoff ebenfalls um ein verwandtes Alkaloid handeln könnte. Der Sublimations- und Schmelzpunkt und die Unlöslichkeit in Säuren legten für die neue Verbindung, deren Analysen auf die Zusammensetzung $C_{20}H_{13}O_5N$ stimmten, eine säureamidartige Struktur nahe. Da die Verbindung keine Methoxylgruppen enthielt, auch in verdünnten Laugen unlöslich war, zog Späth für diese Substanz die Konstitution des Oxysanguinarins in Betracht.

Sanguinarin
$C_{20}H_{13}O_4N + H_2O$



Oxysanguinarin
$C_{20}H_{13}O_5N$



Diese Annahme war deshalb nicht unwahrscheinlich, weil das dem Chelidonin entsprechende Laktam von J. Gadamer und Theissen[49]) als Begleiter des Chelidonins im Schöllkraut nachgewiesen werden konnte. Diese Autoren haben auch das Oxysanguinarin als eine oberhalb von 225° schmelzende, nicht basische Verbindung beschrieben, die sie aus Sanguinarin durch Einwirken von

48) Ber. *70*, 1677—79 (1937).
49) Arch. f. Pharmaz. *262*, 578 (1924).

Alkali in der Hitze in geringer Ausbeute erhielten. Da nach dieser Darstellungsmethode keine guten Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde reinstes Sanguinarin in alkalischer Lösung zum Oxysanguinarin oxydiert. 1 gr. Sanguinarinnitrat wurde in 200 ccm siedendem Wasser gelöst und auf einmal eine warme Lösung von 4 g Ferricyankalium und 2 g KOH in 100 ccm Wasser hinzugegeben und dann 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde in einem schnell laufenden Extraktor mit Chloroform völlig erschöpft, das Chloroform und der verbliebene Rückstand 4 Stunden mit 200 ccm 1proz. wäßriger Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Ein Teil des Produktes ging mit roter Farbe in Lösung, der Rest blieb ungelöst. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,68 g. Diese wurde nun im Hochvakuum sublimiert. Bei 250—260° ging ein wenig Oel über, das allmählich kristallisierte. Bei 290—310° sublimierte das Oxysanguinarin in ziemlich reiner Form in einer Ausbeute von 74% der berechneten Menge. Durch Umlösen aus Chloroform wurden Kristalle erhalten, welche im Vakuumröhrchen bei 360—361° schmolzen. Im Gemisch mit dem Naturprodukt wurde derselbe Schmelzpunkt erhalten. Da keine Depression eintrat, war man berechtigt anzunehmen, daß es sich bei der unbekannten Substanz um Oxysanguinarin handelt. Dies wurde durch eine Verbrennungsanalyse bestätigt.

5,051 mg Subst.: 1,70 mg H_2O, 12,77 mg CO_2. —
4,517 mg Subst.: 0,177 ccm N_2 (20°/750 mm)

Ber.:	C 69,14	H 3,77	N 4,03%
gef.:	C 68,95	H 3,76	N 4,50%

Oxysanguinarin als Bestandteil von Sanguinaria candensis ist bisher nicht festgestellt und beschrieben worden, so daß die jetzt bekannten Inhaltsstoffe durch Zufügung von Oxysanguinarin zu ergänzen sind.

Zusammenfassung und Beschreibung einer zweckmäßigen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sanguinaria-Alkaloide.

I. Aus Radix Chelidonii sind bisher folgende Alkaloide festgestellt und beschrieben worden: Chelidonin, Homochelidonin, Oxychelidonin, Methoxychelidonin, Sanguinarin, Chelerythrin, Protopin, α- und β-Allokryptopin, Spartein und Berberin.

II. Von diesen Alkaloiden kann in einfacher Weise und zufriedenstellender Ausbeute das Chelidonin gewonnen werden. Die übrigen Alkaloide bieten bei der Aufarbeitung, teils wegen der geringen Konzentration, in der sie in der Schöllkrautwurzel vorkommen, teils wegen der durchzuführenden Trennungsverfahren präparative Schwierigkeiten.

III. Da in der kanadischen Blutwurzel ein großer Teil der aus dem Schöllkraut bekannten Alkaloide vorkommt und zwar in wesentlich größerer Konzentration, erschien es zweckmäßig, die Darstellung folgender Stoffe aus Sanguinaria canadensis durchzuführen: Sanguinarin, Chelerythrin, Protopin, sowie α- und β-Allokryptopin.

IV. Die Gewinnung der genannten Stoffe aus der kanadischen Blutwurzel wurde auf dem Wege einer sauren und einer alkalischen Extraktion und eines anschließenden Reinigungsverfahrens mit Erfolg durchgeführt. Auf Grund der bei den Untersuchungen gemachten Erfahrungen erscheint folgende Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sanguinaria-Alkaloide am zweckmäßigsten.

Die Wurzelauszüge werden praktischerweise durch erschöpfende Extraktion der zerkleinerten, mit Natronlauge alkalisierten Droge mit Chloroform hergestellt und durch Abdampfen ein Trockenextrakt gewonnen.

Zur Darstellung der Alkaloide löst man eine entsprechende Menge Trockenrückstand in Chloroform und filtriert die schwarze Chloroformlösung durch eine mit Aluminiumoxyd beschickte Röhre, die entsprechend der Extraktmenge mehr oder weniger groß gewählt werden muß. Sind die letzten Anteile der Chloroformlösung des Extraktes durchgelaufen, so wird mit reinem Chloroform nach-

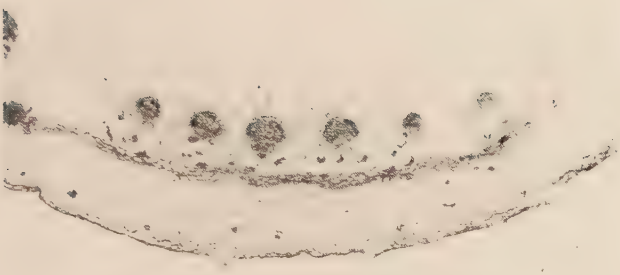


Abb. 1

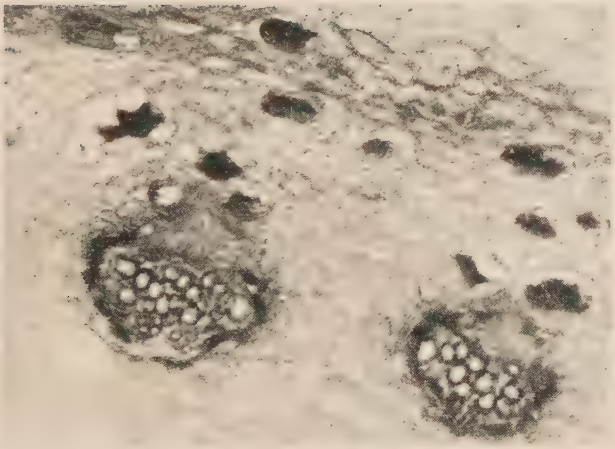


Abb. 2

Abb. 3

gewaschen, bis in dem abfließenden Filtrat mit 5proz. alkoholischer Weinsäurelösung keine Sanguinarin bezw. Chelerythrin oder höchstens noch Spuren dieser beiden Alkaloide nachgewiesen werden können, was an der Gelbfärbung der Lösung bezw. Fällung der gebildeten Bitartrate ersichtlich ist. Sind die Filtrate ganz oder nahezu frei von Sanguinarin bezw. Chelerythrin wird die Röhre mit Alkohol und später nochmals mit etwas Chloroform nachgewaschen. Die Filtrate, die mit der alkoholischen Weinsäurelösung keine Gelbfärbung mehr geben, werden eingeengt, wobei es zur Kristallisation des Oxysanguinarins kommt, wenn dieses nicht schon früher freiwillig auskristallisiert ist. Das Oxysanguinarin kann dann abfiltriert und nach einem bereits beschriebenen Verfahren gereinigt werden.

Die braun bis schwarz aussehenden Filtratanteile, in welchen all die übrigen Alkaloide enthalten sind, werden stark eingeengt und nachdem der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert ist, in ein großes, offenes Gefäß gebracht, mit 1 proz. Schwefelsäure im Überschuß versetzt und solange erhitzt, bis alles Chloroform verdampft ist. Dann läßt man die rote schwefelsaure Lösung der Alkaloide erkalten, filtriert ab und wäscht mit dest. Wasser nach. An den Wandungen des Gefäßes hat sich der größte Teil der Harze und sonstiger Begleitstoffe der Alkaloide niedergeschlagen.

Die filtrierte rote Lösung wird im Vakuumapparat stark eingeengt und mit soviel Ammoniak gefällt, daß die Lösung eben schwach alkalisch reagiert. Ein größerer Überschuß an Ammoniak ist zu vermeiden, da bekanntlich Protopin in Ammoniak etwas löslich ist. Die Fällung, die das Sanguinarin, Chelerythrin und Protopin enthält, wird abgenutscht, mit viel Wasser nachgewaschen, um das mit Ammoniak nicht fällbare α- und β-Allokryptopin vollständig in das Filtrat zu bekommen. Aus dem Filtrat können beide Alkaloide durch Fällung mit Mayers Reagens in schwefelsaurer Lösung gewonnen werden.

Die Fällung mit Mayers Reagens hat den großen Vorzug gegenüber dem Ausschütteln mit Chloroform, daß die Alkaloide quantitativ in einem Arbeitsgang gefällt werden und somit eine starke Ersparnis an Zeit und Chloroform eintritt. Denn die abgenutschte und getrocknete Fällung kann mit 20proz. Natronlauge leicht zerlegt werden und die frei gemachten Alkaloide lassen sich mit wenig

Chloroform ausschütteln. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms werden die beiden Alkaloide α- und β-Allokryptopin aus Elsigester umkristallisiert und können durch manuelle Auslese leicht voneinander getrennt werden.

Die abgenutschte Fällung, bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und Protopin, wird in verd. Schwefelsäure gelöst, filtriert und die abgestumpfte Lösung mit Kaliumcyanidlösung gefällt. Nach der Fällung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und erwärmt, um das Protopin und evtl. als Base mit ausgefallenes Chelerythrin und Sanguinarin wieder in Lösung zu bringen. Nach dem Erwärmen wird die inzwischen etwas kompakter gewordene Pseudocyanidfällung abgenutscht und mit Wasser gut nachgewaschen. Das Filtrat wird nochmals bis zur schwach sauren Reaktion abgestumpft, mit Kaliumcyanidlösung von neuem gefällt, um evtl. vorhandenes Sanguinarin und Chelerythrin ebenfalls in das in verdünnten Säuren unlösliche Pseudocyanid überzuführen. Nach der Fällung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und erwärmt. Tritt beim Hinzufügen von Kaliumcyanidlösung eine Fällung ein, so wird dieselbe nach dem Erwärmen der schwefelsauren Lösung abgenutscht, nachgewaschen und mit der ersten Pseudocyanidfällung vereinigt.

In dem schwefelsauren Filtrat, in welchem sich das Protopin befindet, wird dieses mit Mayers Reagens gefällt. Die Fällung wird mit Kalilauge, wie bereits beschrieben, zersetzt und das Alkaloid mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren mit Essigester oder Aceton kann reines Protopin erhalten werden.

Die Pseudocyanide werden nach der bekannten Methode in die Chloride zurückverwandelt. Diese werden abgenutscht, in Wasser gelöst, mit Ammoniak im Scheideltrichter gefällt und mit einer Mischung aus Äther und Benzol im Verhältnis 1 : 1 ausgeschüttelt. Beim Durchlaufen dieser Alkaloidlösung durch eine 5 cm hohe Aluminiumoxydschicht wird eine von allen Ballaststoffen gereinigte Alkaloidlösung erhalten, aus welcher die Alkaloide entweder durch Verdampfen des Lösungsmittels als Basen oder durch Ausschütteln mit verdünnten Säuren als Salze erhalten werden können.

Beim Ausschütteln der Alkaloidlösung des Sanguinarins und Chelerythrins mit verd. Salzsäure können die Chloride durch fraktio-

nierte Kristallisation bereits nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren weitgehend und durch Verwandlung in die Pseudocyanide und Umkristallisation derselben aus Aceton vollständig getrennt werden.

V. Bei dem mitgeteilten Arbeitsgang wurde ein Alkaloid erhalten, welches bisher in der Sanguinariawurzel noch nicht festgestellt und beschrieben wurde.

VI. Die chemische Bearbeitung diese neu entdeckten Stoffes ergab, daß es sich um Oxysanguinarin von der Zusammensetzung $C_{20}H_{13}O_5N$. handelt.

VII. Die Literaturangaben über die Inhaltsstoffe der Sanguinariawurzel sind durch die Zufügung von Oxysanguinarin zu ergänzen.

Lebenslauf.

Am 3. Juli 1910 wurde ich als Sohn des Landwirts Adolf Gempp und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Schmidt, in Steinen i. W./Baden geboren. Nach Besuch der dortigen Volksschule trat ich in die Oberrealschule zu Schopfheim in Baden ein und erhielt dort Ostern 1930 das Zeugnis der Reife. Nach zweijähriger Lehrzeit in der Stadtapotheke zu Schopfheim legte ich im Frühjahr 1932 in Karlsruhe das Vorexamen als Apotheker ab. Von 1932 bis 1933 war ich als Assistent in der Amtsapotheke in Eltville a. Rh. tätig. Mit dem Sommersemester 1933 begann ich das pharmazeutische Studium in München und bestand am 28. März 1935 das Staatsexamen als Apotheker. Anschließend arbeitete ich ein Semester im Pharmazeutischen Institut der Universität München quantitativ und das folgende Semester organisch im Chemischen Laboratorium des Staates. Im März 1936 begann ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. F. Schlemmer mit der Ausführung meiner Promotionsarbeit. Mitte Dezember 1936 legte ich das Vorexamen als Lebensmittelchemiker ab. Von Februar bis Juni 1936 arbeitete ich in den Fabriklaboratorien der Firma Knoll-A.G. in Ludwigshafen a. Rh. an vorliegender Arbeit, die ich Anfang November 1937 in München zum Abschluß brachte.